

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046170 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 5/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011603

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Oktober 2003 (20.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 54 439.5 21. November 2002 (21.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOL-
OGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE];
Mascheroder Weg 1, 83124 Braunschweig (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOEFLE, Gerhard
[DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig
(DE). GLASER, Nicole [DE/DE]; Mascheroder Weg
1, 38124 Braunschweig (DE). STEINMETZ, Heinrich
[DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig
(DE). LEIBOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg
1, 38124 Braunschweig (DE). SASSE, Florenz [DE/DE];
Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE).

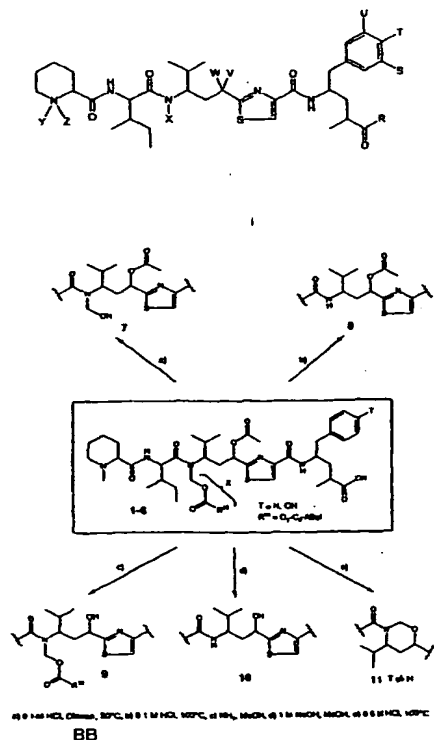
(74) Anwälte: BOETERS, Hans usw.; Boeters & Lieck, Bere-
iteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TUBULYSINS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND TUBULYSIN PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: TUBULYSINE, HERSTELLUNGSVERFAHREN UND TUBULYSIN-MITTEL



BB
BB DIOXANE

(57) Abstract: The invention relates to a compound of the following general formula (tubulysin) with the following definitions for R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, S, T, U, V, W, X, Y and Z: R = H, C₁₋₄ alkyl, aryl, OR¹, NR¹R² or NH-(CH₂)₂₋₄; R¹ = H, C₁₋₆ alkyl or aryl; R² = H, C₁₋₆ alkyl or aryl; S = H, Hal, NO₂ or NHR³; U = H, Hal, NO₂ or NHR³; R³ = H, HCO or C₁₋₄ alkyl-CO; T = H or OR⁴; R⁴ = H, C₁₋₄ alkyl, aryl, COR⁵, P (O) (OR⁶)₂ or SO₃R⁶; R⁵ = C₁₋₆ alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl; R⁶ = H, C₁₋₄ alkyl or metal ion; V = H or R⁷ or (if W = O) O; R⁷ = H, C₁₋₄ alkyl or COR⁸; R⁸ = C₁₋₄ alkyl, alkenyl or aryl; W = H or C₁₋₄ alkyl or (if V = O) O; X = H, C₁₋₄ alkyl, alkenyl or CH₂OR⁹; R⁹ = H, C₁₋₄ alkyl, alkenyl, aryl or COR¹⁰; R¹⁰ = C₁₋₆ alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl; Y = (if Z = CH₃ or COR¹¹) a free electron pair or (if Z = CH₃) O; R¹¹ = C₁₋₄ alkyl, CF₃ or aryl and/or Z = (if Y = O or a free electron pair) CH₃ or (if Y = free electron pair) COR¹¹.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (Tubulysin) mit den folgenden Bedeutungen für R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, S, T, U, V, W, X, Y und Z: R = H, C₁₋₄-Alkyl, Aryl, OR¹, NR¹R² oder NH-(CH₂)₂₋₄; R¹ = H, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl; R² = H, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl; S = H, Hal, NO₂ oder NHR³; U = H, Hal, NO₂ oder NHR³; R³ = H, HCO oder C₁₋₄-Alkyl-CO; T = H oder OR⁴; R⁴ = H, C₁₋₄-Alkyl, Aryl, COR⁵, P (O) (OR⁶)₂ oder SO₃R⁶; R⁵ = C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl; R⁶ = H, C₁₋₄-Alkyl oder Metallion; V = H oder R⁷ oder (für W = O) O; R⁷ = H, C₁₋₄-Alkyl oder COR⁸; R⁸ = C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl oder Aryl; W = H oder C₁₋₄-Alkyl oder (für V = O) O; X = H, C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl oder CH₂OR⁹; R⁹ = H, C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl, Aryl oder COR¹⁰; R¹⁰ = C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl; Y = (für Z = CH₃ oder COR¹¹) freies Elektronenpaar oder (für Z = CH₃) O; R¹¹ = C₁₋₄-Alkyl, CF₃ oder Aryl und/oder Z = (für Y = O oder freies Elektronenpaar) CH₃ oder (für Y = freies Elektronenpaar) COR¹¹.

WO 2004/046170 A2

BEST AVAILABLE COPY

Express Mail No. EV345016162US



MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

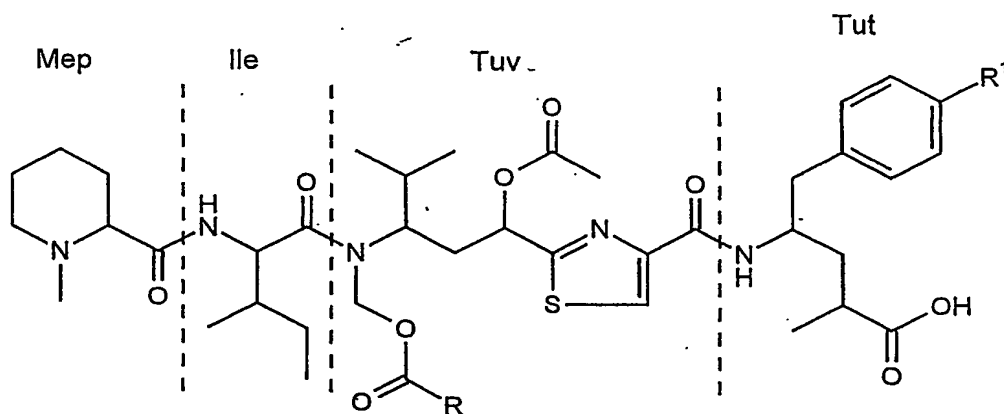
Unser Zeichen: 14431

Neue internationale Patentanmeldung

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)

Tubulysine, Herstellungsverfahren und Tubulysin-Mittel

Tubulysine sind als Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel bekannt; vgl. beispielsweise F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 579-558, und H. Reichenbach, G. Höfle, F. Sasse, H. Steinmetz (GBF), DE 196 38 870 A1, **1996**.

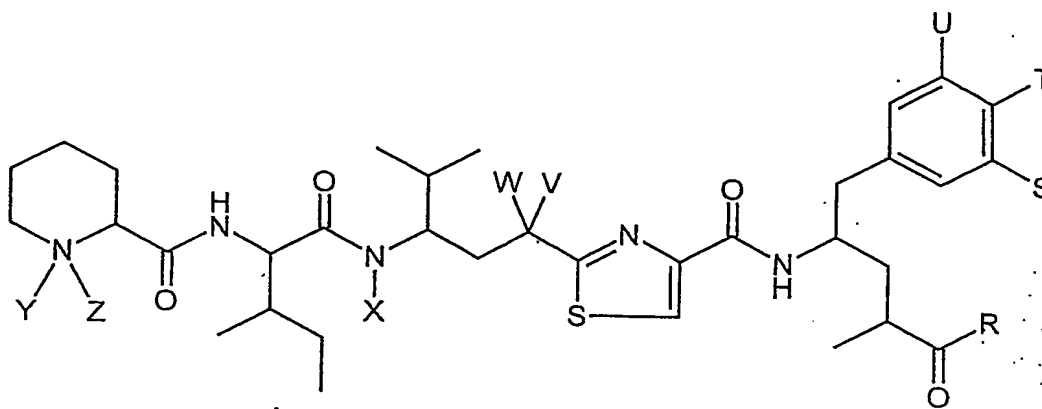


		R	R¹
1	Tubulysin A	<i>i</i> -C ₄ H ₉	OH
2	Tubulysin B	C ₃ H ₇	OH
3	Tubulysin C	C ₂ H ₅	OH
4	Tubulysin D	<i>i</i> -C ₄ H ₉	H
5	Tubulysin E	C ₃ H ₇	H
6	Tubulysin F	C ₂ H ₅	H

ERZATZBLATT (REGEL 26)

Aufgabe der Erfindung ist es, neue Tubulysine, Verfahren zu ihrer Herstellung und Mittel mit Tubulysinen bereitzustellen, insbesondere als Cytostatika.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel I (Tubulysin):



mit den folgenden Bedeutungen für R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, S, T, U, V, W, X, Y und Z:

R = H, Alkyl, Aryl, OR¹, NR¹R² oder NH-(CH₂)₂₋₄-

R¹ = H, Alkyl oder Aryl

R² = H, Alkyl oder Aryl

S = H, Hal, NO₂ oder NHR³

U = H, Hal, NO₂ oder NHR³

R³ = H, HCO oder C₁₋₄-Alkyl-CO

T = H oder OR⁴

R⁴ = H, Alkyl, Aryl, COR⁵, P(O)(OR⁶)₂ oder SO₃R⁶

R^5 = Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl

R^6 = H, Alkyl oder Metallion

V = H, OR^7 , Hal oder (mit W) O

R^7 = H, Alkyl oder COR^8

R^8 = Alkyl, Alkenyl oder Aryl

W = H oder Alkyl oder (mit V) O

X = H, Alkyl, Alkenyl oder CH_2OR^9

R^9 = H, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder COR^{10}

R^{10} = Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl

Y = (für Z = CH_3 oder COR^{11}) freies Elektronenpaar oder (für Z = CH_3) O

R^{11} = Alkyl, CF_3 oder Aryl und/oder

Z = (für Y = O oder freies Elektronenpaar) CH_3 oder (für Y = freies Elektronenpaar) COR^{11} .

Bei Alkyl kann es sich um verzweigtes, unverzweigtes oder zyklisches C_{1-20} -Alkyl, insbesondere C_{1-7} -Alkyl, vorzugsweise C_{1-6} -Alkyl und besonders bevorzugt um C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, handeln. Cycloalkyl hat vorzugsweise 3 bis 8 C-Atome im Ring

Bei den Alkenylgruppen kann es sich um verzweigtes, unverzweigtes oder zyklisches C_{2-20} -Alkenyl, insbesondere C_{2-7} -Alkenyl, vorzugsweise C_{2-6} -Alkenyl und besonders bevorzugt um C_{2-4} -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-1-en-3-yl, But-1-en-4-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-propen-1-yl, 2-Methyl-propen-3-yl, handeln. Cycloalkenyl hat vorzugsweise 3 bis 8 C-Atome im Ring. Die Anzahl der Doppelbindungen der Alkenylgruppen kann 1 bis 3 betragen.

Aryl kann sein Phenyl, Naphthyl und Biphenylyl.

Heteroaryl kann sein Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Indolyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl und Pyrimidinyl.

Alkyl, Alkenyl, Aryl und Heteroaryl können unsubstituiert oder substituiert sein, so können sie in beliebiger Position 1 bis 3 Substituenten aus der durch C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Hydroxy, Amino (NH₂) oder Nitro (NO₂) gebildeten Gruppe tragen.

So kann eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen:

R, R¹, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰ und/oder R¹¹ = unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, insbesondere C₁₋₄-Alkyl-substituiertes Phenyl

R⁵ = C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder Pyridyl

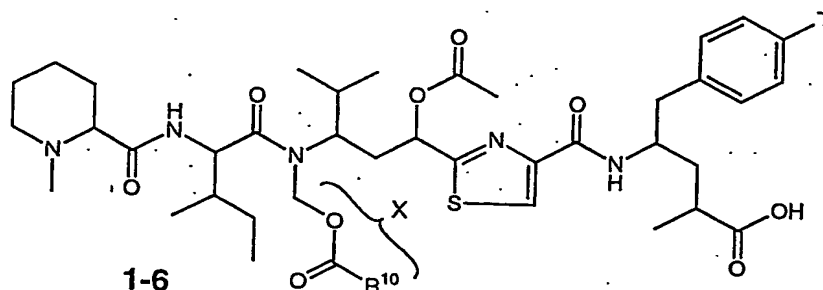
R⁵ und/oder X = C₂₋₄-Alkenyl

R⁶ = Alkalimetall-Ion, insbesondere Na-Ion, oder Erdalkalimetall-Ion

R⁸ und/oder R⁹ = C₂₋₄-Alkenyl und/oder

R¹⁰ = C₂₋₆-Alkenyl, insbesondere C₂₋₄-Alkenyl, oder Pyridyl.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 1) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 7) mit R = OR¹, R¹ = H, S = U = H, T = H oder OH, V = OR⁷, R⁷ = COR⁸, R⁸ = Alkyl, vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, W = H, X = CH₂OR⁹, R⁹ = H, Y = freies Elektronenpaar und Z = CH₃, bei dem man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6):



mit $X = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $R^9 = \text{COR}^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Esterspaltung in saurem Medium unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Esterspaltung in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dioxan, in Gegenwart einer Säure, insbesondere Chlorwassertoff, und/oder bei erhöhter Temperatur durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 1) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 8) mit $R = \text{OR}^1$, $R^1 = \text{H}$, $S = \text{U} = \text{H}$, $T = \text{H}$ oder OH , $V = \text{OR}^7$, $R^7 = \text{COR}^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = \text{H}$, $X = \text{H}$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = \text{CH}_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $X = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $R^9 = \text{COR}^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Acetal-Spaltung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Acetal-Spaltung in saurem Milieu, insbesondere in Gegenwart von Salzsäure, und/oder bei erhöhter Temperatur durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 1) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 9) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Esterspaltung in schwach alkalischem Medium unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

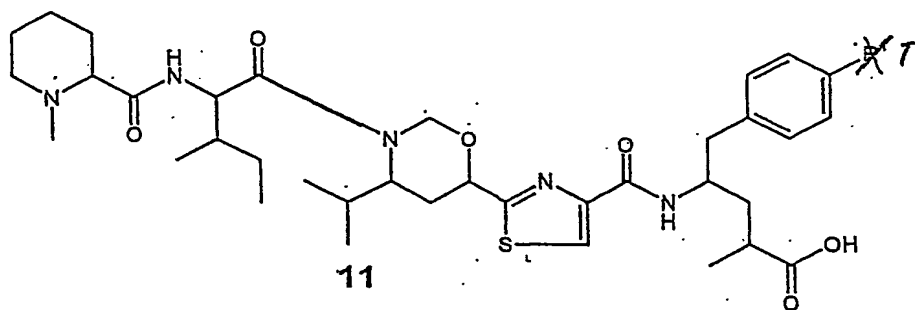
Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Esterspaltung in einem organischen Medium, insbesondere einem hydrophilen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, insbesondere Methanol, in Gegenwart einer schwachen Base durchführen, insbesondere NH_3 .

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 1) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 10) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = H$, $X = H$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer doppelten Esterspaltung

in stark alkalischem Medium unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die doppelte Esterspaltung in einem organischen Medium, insbesondere in einem hydrophilen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Alkohol, insbesondere Methanol, in Gegenwart einer starken Base durchführen, insbesondere eines Alkalimetallhydroxids, vorzugsweise von Natriumhydroxid.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 1) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel III (Typ 11):

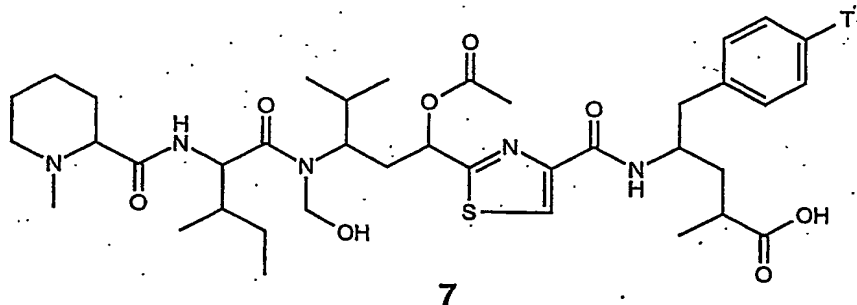


mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, V mit $X = CH_2O$ -Brücke, $W = H$, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$ in der allgemeinen Formel I, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $X = CH_2OR^9$,

$R^9 = \text{COR}^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, $V = \text{OR}^7$, $R^7 = \text{COR}^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Ringbildung unter doppelter Esterspaltung in saurem Medium unterwirft und die Verbindung der vorstehenden allgemeinen Formel mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Ringbildung in wässrigem Medium, in Gegenwart einer anorganischen Säure, vorzugsweise Salzsäure, und unter Erhitzen durchführen.

Eine weitere Ausführungsform (Schema 2) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 12) mit $R = \text{OR}^1$, $R^1 = \text{H}$, $S = U = \text{H}$, $T = \text{H}$ oder OR^4 , $R^4 = \text{COR}^5$, $R^5 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl und insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $V = \text{OR}^7$, $R^7 = \text{COR}^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = \text{H}$, $X = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $R^9 = \text{COR}^{10}$, $R^{10} = R^5$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = \text{CH}_3$, bei dem man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel IV (Typ 7):



mit $X = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{H}$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Acylierung unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit einem Acylhalogenid, insbesondere Acylchlorid, und/oder in Gegenwart einer schwachen Base acylieren, insbesondere einer schwachen organischen Base, vorzugsweise eines tertiären Amins, insbesondere Triethylamin.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 2) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 13) mit $\text{R} = \text{OR}^1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OR^4 , $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{V} = \text{OR}^7$, $\text{R}^7 = \text{COR}^8$, $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl und insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $\text{Y} = \text{freies Elektronenpaar}$ und $\text{Z} = \text{CH}_3$, bei dem man bei einem erfindungsgemäßen Produkt mit $\text{T} = \text{OR}^4$, $\text{R}^4 = \text{COR}^5$ und $\text{R}^5 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl und insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen in alkalischem Medium verseift und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit Ammoniak verseifen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 3) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 14) mit $\text{R} = \text{DR}^1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OH ,

$V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl und insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, oder Aryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) einer Esterspaltung unterwirft und alkyliert und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit einem Alkylierungsmittel der Formel R^9OH mit $R^9 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl umsetzen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man in Gegenwart von $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OH}$ in Tetrahydrofuran (THF) bei erhöhter Temperatur umsetzen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 4) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 15) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = H$ oder COR^8 , $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_3$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV (Typ 7) mit $X = CH_2OR^9$, $R^9 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Reduktion unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Reduktion mit NaCNBH_3 und Trifluoressigsäure in Methanol (MeOH) durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 4) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 15) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = H$ oder COR^8 , $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_3$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel III (Typ 11) einer Ringöffnung unter Reduktion bzw. Reduktion unter Ringöffnung unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man in Gegenwart von $NaCNBH_3$ und Me_3SiCl in Acetonitril (CH_3CN) umsetzen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 5) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 16) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl oder Alkenyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 9) mit $V = OR^7$ und $R^7 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Acylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Acylierung mit einem Acylhalogenid der Formel R^8COCl mit $R^8 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl, insbesondere Acylchlorid, und/oder in Gegenwart einer Base durchführen, insbesondere einer organischen Base, vorzugsweise eines Trialkylamins, insbesondere Triethylamin.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 5) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 17) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = H$ oder F , $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl oder Alkenyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 9) mit $V = OR^7$ und $R^7 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer katalytischen Hydrierung oder einer Fluorierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man für $V = H$ die Hydrierung mit Palladium/Kohlenstoff in Gegenwart von Essigsäure oder für $V = F$ die Fluorierung mit DAST in Tetrahydrofuran durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 5) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 18) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, V mit $W = O$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl oder Alkenyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 9) mit $V = OR^7$ und $R^7 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Oxidation unter Bildung eines Ketons unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Oxidation in Gegenwart von TPAP und NMO in Dichlormethan durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 5) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 19) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl oder Alkenyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt des vorstehenden erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 18) mit einer Grignard-Verbindung zur Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen umsetzt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Umsetzung mit einer magnesiumorganischen Verbindung der Formel $WMgHal$ mit $W = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 5) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 19) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl oder Alkenyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) in einer ersten Stufe ein erfindungsgemäßes Verfahren durchführt und eine erfindungsgemäße Verbindung (Typ 18) gewinnt und danach
- (ii) in einer zweiten Stufe die angefallene erfindungsgemäße Verbindung (Typ 18) in einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen umsetzt und diese Verbindung gewinnt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 6) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 20) mit $R = OR^1$, $R^1 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl oder Alkenyl, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$,

$R^7 = \text{COR}^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = \text{H}$, $X = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $R^9 = \text{COR}^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl und insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = \text{CH}_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Alkylierung oder Alkenylierung unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Alkylierung oder Alkenylierung in Gegenwart von EDC, R^1OH mit $\text{R}^1 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl oder Alkenyl und DMAP in Methylenchlorid durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 6) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 21) mit $\text{R} = \text{NHR}^1$, $\text{NH-NR}^1\text{R}^2$, NHOR^1 oder $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{-NR}^1\text{R}^2$, R^1 und R^2 unabhängig voneinander $= \text{H}$, Alkyl und insbesondere C_{1-6} -Alkyl oder Aryl, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OR^4 , $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{V} = \text{OR}^7$, $\text{R}^7 = \text{COR}^8$, $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = \text{H}$, $X = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl und insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = \text{CH}_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) mit einer Verbindung der Formel RH einer Aminierung unterwirft, wobei R die angegebenen Bedeutungen besitzt, und eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Umsetzung

ERZATZBLATT (REGEL 26)

- (i) in Gegenwart von EDC in Methylenchlorid oder
- (ii) in Gegenwart von i-Butylchlorformiat und Triethylamin in THF durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 6) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 22) mit $R = \text{Alkyl}$ und insbesondere $C_{1-4}\text{-Alkyl}$ oder Alkenyl, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Alkenyl und insbesondere $C_{2-6}\text{-Alkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) mit einer lithiumorganischen Verbindung der Formel RLi mit der angegebenen Bedeutung für R zu der Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen umsetzt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 6) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 23) mit $R = \text{Aminorest von 1-(2-Amino-}C_{2-4}\text{-alkyl)-pyrrol-2,5-dion}$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Alkenyl und insbesondere $C_{2-6}\text{-Alkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Aminierung mit 1-(2-Amino- $C_{2-4}\text{-alkyl}$)-pyrrol-2,5-dion unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Aminierung in Gegenwart von EDC in Methylenchlorid durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 7) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 24) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = P(O)(OR^6)_2$ mit $R^6 = H$ oder Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder $R^4 = SO_3R^6$ mit $R^6 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = Alkyl$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = Alkyl$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2 oder 3) oder
- (ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) mit
 - (a) einer Verbindung der Formel $P(O)(OR^6)_2OH$ mit $R^6 = H$ oder Alkyl und insbesondere C_{1-4} -Alkyl oder
 - (b) SO_3

umsetzt und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Variante (a) in Gegenwart von I_2 und Pyridin in Methylenchlorid durchführen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Variante (b) mit Pyridin- SO_3 durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 7) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 25) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = COR^5$, $R^5 = Alkyl$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder $N(R^{12})_2$, $R^{12} = Alkyl$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = Alkyl$, vorzugsweise

C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, W = H, X = CH₂OR⁹, R⁹ = COR¹⁰, R¹⁰ = Alkyl, insbesondere C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₂₋₆-Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

(i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2 oder 3) oder

(ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Acylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Acylierung mit einem Acylhalogenid der Formel R⁵COCl mit R⁵ = Alkyl und insbesondere C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl oder N(R¹²)₂ und R¹² = Alkyl, insbesondere mit einem Acylchlorid, in Gegenwart einer organischen Base, insbesondere eines Trialkylamins, vorzugsweise Triethylamin, in einem organischen Lösungsmittel durchführen, insbesondere THF.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 7) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 26) mit R = OR¹, R¹ = Alkyl und insbesondere C₁₋₄-Alkyl oder Alkenyl, S = U = H, T = OR⁴, R⁴ = Alkyl und insbesondere C₁₋₄-Alkyl oder Alkenyl, V = OR⁷, R⁷ = COR⁸, R⁸ = Alkyl und insbesondere C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, W = H, X = CH₂OR⁹, R⁹ = COR¹⁰, R¹⁰ = Alkyl und insbesondere C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₂₋₆-Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, Y = freies Elektronenpaar und Z = CH₃, bei dem man

(i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2 oder 3) oder

(ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Alkylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit einem Alkyljodid der Formel R^4I mit $R^4 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl oder Alkenyl in Gegenwart einer schwachen Base, insbesondere Ag_2O , in einem organischen Lösungsmittel alkylieren, insbesondere Methylenchlorid.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit Diazomethan in einem organischen Lösungsmittel methylieren, insbesondere Methanol.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 7) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 27) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl oder Alkenyl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 26) enzymatisch einer partiellen Dealkylierung oder Dealkenylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man als Enzym eine Esterase verwenden, insbesondere Schweineleber-Esterase.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 7) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 27) $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl oder Alkenyl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X =$

CH_2OR^9 , $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, Alkenyl, insbesondere $\text{C}_{2-6}\text{-Alkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

(a) in einer ersten Stufe

(i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2 oder 3) oder

(ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einem erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und eine erfindungsgemäße Verbindung (Typ 26) gewinnt und

(b) in einer zweiten Stufe die angefallene erfindungsgemäße Verbindung (Typ 26) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen umsetzt und diese Verbindung gewinnt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 8) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 28 und ggf. 29) mit $\text{R} = \text{OR}^1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{S} = \text{H}$ oder Hal, $\text{T} = \text{OR}^4$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{U} = \text{Hal}$, $\text{V} = \text{OR}^7$, $\text{R}^7 = \text{COR}^8$, $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$ und insbesondere $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, insbesondere Methyl, $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, Alkenyl, insbesondere $\text{C}_{2-6}\text{-Alkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

(i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder

(ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Halogenierung oder Dihalogenierung in ortho-Stellung zum T-Substituenten unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Halogenierung in Gegenwart von $\text{C}_5\text{Cl}_5\text{NF}$ -triflat, SO_2Cl_2 , NBS und ICl durchführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 8) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 30) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NO^2$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder
- (ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Nitrierung in ortho-Stellung zum T-Substituenten unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Nitrierung mit einem Alkalimetallnitrit, insbesondere Natriumnitrit, und Essigsäure in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchführen, insbesondere Ethanol.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 8) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 31) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NH_2$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 30) einer katalytischen Reduktion unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit elementarem Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle reduzieren, insbesondere in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 8) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 31) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NH_2$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man

- (a) in einer ersten Stufe
 - (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder
 - (ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und eine erfindungsgemäße Verbindung (Typ 30) gewinnt und
- (b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Produkt (Typ 30) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 8) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 32) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NHR^3$, $R^3 = \text{Alkyl-CO}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl-CO, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt

eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 31) einer Alkylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man mit einem Säureanhydrid der Formel $(R^3)_2O$ mit $R^3 = CO-C_{1-4}$ -Alkyl alkylieren.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 8) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 32) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NHR^3$, $R^3 = \text{Alkyl-CO}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl-CO, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

- (a) in einer fakultativen ersten Stufe
 - (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder
 - (ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahrens unterwirft,
 - (b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Produkt (Typ 30) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und
 - (c) in einer dritten Stufe die angefallene erfindungsgemäße Verbindung (Typ 31) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und
- die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 9) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 33) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl,

insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = Alkyl$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = O$ und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder
- (ii) ein Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einer Reaktion zur Bildung eines N-Oxids unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die N-Oxid-Bildung mit m-CPBA in einem organischen Lösungsmittel durchführen, insbesondere Methylenchlorid.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 9) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I (Typ 34) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = Alkyl$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = Alkyl$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$, $Z = COR^{11}$ und $R^{11} = Alkyl$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, bei dem man das Produkt eines erfindungsgemäßen Verfahrens (Typ 33) mit einem Acylierungsmittel umsetzt und die Verbindung der allgemeinen Formel I mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man die Acylierung mit einem Säureanhydrid durchführen, insbesondere Essigsäureanhydrid, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung (Schema 9) betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen

Formel I (Typ 34) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$, $Z = COR^{11}$ und $R^{11} = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, bei dem man

- (a) in einer ersten Stufe
 - (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder
 - (ii) ein Produkt eines erfahrungsgemäßen Verfahrens (Typ 13) einem erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und
- (b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Produkt (Typ 33) einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft ein therapeutisches Mittel, insbesondere Cytostatikum, mit einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoff neben einem oder mehreren fakultativen üblichen Trägern und/oder einem oder mehreren fakultativen üblichen Verdünnungsmitteln.

Schließlich betrifft eine Ausführungsform der Erfindung ein therapeutisches Mittel, insbesondere Cytostatikum, mit einem oder mehreren Produkten eines erfindungsgemäßen Verfahrens als Wirkstoff neben einem oder mehreren fakultativen üblichen Trägern und/oder einem oder mehreren fakultativen üblichen Verdünnungsmitteln.

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

Tubulysin-Derivat 7a: $R^1 = OH$ (Schema 1)

9.9 mg (11.7 μmol) Tubulysin A (1) wurden in 200 μl Dioxan gelöst und mit 1 ml 0.1 M Salzsäure-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde bei 50°C 8 h gerührt. Anschließend wurde die Mischung liophilisiert und der Rückstand mittels präp. HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 35/65 mit 50 mM NH_4Ac , pH = 6.5), wobei 5.3 mg (59 %) 7a erhalten wurden.

R_f 0.55; $[\alpha]_D^{22}$ -7.0 (c 0.89 MeOH); UV (MeOH): λ_{max} nm (lg ϵ) 226 (4.13), 250 (3.91); IR (KBr): ν_{max} 3386, 2963, 2934, 1655, 1546, 1232 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- D_6 600 MHz): wie Tubulysin A (1) außer Tuv δ 8.06 (1H, s, H-3), 6.18 (1H, d, J = 11.9 Hz, H-11b), 5.37 (1H, d, J = 11.8 Hz, H-11a), 4.63 (1H, br, H-5), 4.10 (1H, br, H-7), 2.20 (1H, m, H-6b), 1.99 (1H, m, H-8), 1.98 (1H, m, H-6a), 1.91 (1H, m, H-2'b), 1.48 (1H, m, H-3'b), 1.44 (1H, m, H-3'a), 1.42 (1H, m, H-2'a), 0.92 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-9), 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz, H-4'), 0.73 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-10); ^{13}C NMR (DMSO- D_6 150 MHz): wie Tubulysin A (1), außer Tuv δ 178.0 (s, C-4), 174.4 (s, C-1'), 160.0 (s, C-1), 149.6 (s, C-2), 123.0 (d, C-3), 68.0 (t, C-11), 67.5 (d, C-5), 55.0 (d, C-7), 37.4 (t, C-2'), 35.7 (t, C-6), 30.6 (d, C-8), 20.1 (q, C-9), 19.5 (q, C-10), 17.7 (t, C-3'), 13.3 (q, C-4'); DCI MS: m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 760 (4); HRMS (DCI): $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 760.3917 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ber.: 760.3955).

Tubulysin-Derivat 8a: $R^1 = OH$ (Schema 1)

20.0 mg (23.7 μmol) Tubulysin A (1) wurden mit 500 μl 0.1 M Salzsäure versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 5 Minuten bei 100°C gerührt, anschließend abgekühlt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert (pH = 7). Nachdem dreimal mit Ethylacetat extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels präp. HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 35/65 mit 50 mM NH_4Ac , pH = 6.5) gereinigt, wobei 6.4 mg (37 %) 8a, 2.7 mg (15 %) 7a und 5.1 mg (31 %) 10a erhalten wurden.

8a:

R_f 0.55 ; $[\alpha]^{22}_D$ -10.2 (c 1.0 MeOH); UV (MeOH): λ_{max} nm (lg ϵ) 225 (4.10), 250 (3.94); IR (KBr) ν_{max} 3389, 3251, 2962, 2934, 1658, 1547, 1228 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 600 MHz): wie Tubulysin A (1) außer Tuv δ 8.17 (1H, s, H-3), 7.92 (1H, br, NH-7), 5.76 (1H, dd, J = 10.5, 3.0 Hz, H-5), 3.86 (1H, m, H-7), 2.13 (1H, m, H-6b), 2.09 (3H, s, H-5OAc), 1.95 (1H, m, H-6a), 1.73 (1H, m, H-8), 0.84 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-10), 0.83 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-9), Ile δ 7.54 (1H, d, J = 9.3 Hz, NH-2), 4.18 (1H, dd, J = 9.1 Hz, H-2), 1.75 (1H, m, H-3), 1.48 (1H, m, H-4b), 1.07 (1H, m, H-4a), 0.85 (3H, m, H-6), 0.81 (3H, m, H-5); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 150 MHz): wie Tubulysin A (1) außer Tuv δ 169.6 (s, C-5OAc), 169.6 (s, C-4), 159.8 (s, C-1), 149.8 (s, C-2), 124.0 (d, C-3), 69.5 (d, C-5), 49.5 (d, C-7), 36.4 (t, C-6), 31.7 (d, C-8), 20.6 (q, C-5OAc), 18.9 (q, C-9), 18.0 (q, C-10), Ile δ 171.1 (s, C-1), 56.7 (d, C-2), 36.2 (d, C-3), 24.3 (t, C-4), 15.6 (q, C-6), 10.6

(q, C-5); **DCI MS** m/z [M+H⁺] 730 (100), 672 (15); **HRMS (DCI):** C₃₇H₅₆N₅O₈S: 730.3839 [M+H]⁺ (ber.: 730.3850).

Tubulysin Derivat 9a: R = i-C₄H₉, R¹ = OH (Schema 1)

9.6 mg (11.4 µmol) Tubulysin A (1) wurden in 1 ml Methanol gelöst und in Abständen von drei Stunden mit jeweils 10 µl (133.6 µmol) 25 % Ammoniak versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit 18 % Salzsäure auf pH 5 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und mittels PSC (CH₂Cl₂/MeOH 85/15) gereinigt. Es wurden 2.5 mg (27 %) 9a, 2.3 mg (29 %) 10a und 1.7 mg (18 %) 1 isoliert.

9a:

ESI MS (1 eV): 802 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (DMSO-D₆, 600 MHz): δ = 4.63 (br, 1H, H-5), 4.10 (br, 1H, H-7), 2.20 (m, 1H, H-6b), 1.99 (m, 1H, H-8), 1.98 (m, 1H, H-6a)

Tubulysin-Derivat 10a: R¹ = OH (Schema 1)

5.4 mg (6.8 µmol) Tubulysin A (1) wurden in 300 µl Methanol gelöst, mit 67.0 µl 1 M Natronlauge (67.6 µmol) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Wasser verdünnt und mit 1 M Salzsäurelösung auf pH 7 eingestellt. Nach dreimaliger Extraktion mit Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präp. HPLC (CH₃CN/H₂O 35/65 mit 50 mM NH₄Ac, pH = 6.5) gereinigt, wobei 2.5 mg (57 %) 10a erhalten wurden.

R_f 0.40; $[\alpha]_D^{22}$ -3.0 (c 0.66 MeOH); **UV** (MeOH): λ_{max} nm (lg ϵ) 225 (4.12), 250 (3.92); **IR** (KBr): ν_{max} 3376 cm^{-1} , 3285, 2960, 2929, 1656, 1547; **1H NMR** (DMSO- D_6 600 MHz): wie Tubulysin A (**1**) außer Tuv δ 8.06 (1H, s, H-3), 7.67 (1H, br, NH-7), 4.65 (1H, ddbr, J = 8.7 Hz, H-5), 3.97 (1H, m, H-7), 1.98 (1H, m, H-6b), 1.79 (1H, m, H-6a), 1.74 (1H, m, H-8), 0.85 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-9), 0.84 (3H, d, J = 6.2 Hz, H-10), Ile δ 7.75 (1H, br, NH-2), 4.15 (1H, dd, J = 8.6 Hz, H-2), 1.81 (1H, m, H-3), 1.55 (1H, m, H-4b), 1.11 (1H, m, H-4a), 0.86 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-6), 0.80 (3H, t, J = 7.2 Hz, H-5); **^{13}C NMR** (DMSO- D_6 150 MHz): wie Tubulysin A (**1**) außer Tuv δ 177.9 (s, C-4), 160.1 (s, C-1), 149.7 (s, C-2), 122.8 (d, C-3), 67.9 (d, C-5), 50.3 (d, C-7), 40.5 (t, C-6), 31.8 (d, C-8), 19.0 (q, C-9), 18.1 (q, C-10), Ile δ 171.4 (s, C-1), 57.1 (d, C-2), 36.2 (d, C-3), 24.6 (t, C-4), 15.6 (q, C-6), 10.4 (q, C-5); **DCI MS**: m/z $[M+H]^+$ 688(100), 256 (12), 223 (6), 98 (4); **HRMS (DCI)**: $C_{35}H_{54}N_5O_7S$: 688.3799 $[M+H]^+$ (ber.: 688.3744).

Methylester von Tubulysin-Derivat 10a:

2.5 mg (3.6 μ mol) 10a wurden in 200 μ l Methanol gelöst, mit etherischer Diazomethanlösung versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte direkt über eine PSC (CH_2Cl_2 /MeOH 85/15) und ergab 2.8 mg (62 %) Methylester von 10a.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 85/15): 0.32; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2960 (s), 2931 (s), 2872 (w), 1743 (s), 1659 (vs), 1516 (m), 1371 (w), 1229 (s), 1092 (w); UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 204 nm (4.53), 226 (4.27), 244 (sh, 4.01), 276 (sh, 3.38); DCI MS (120 eV, NH_3): 702 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 1.18$ (d, 3 H, Tut10-H), 3.64 (s, 3 H, Tut11-H).

Cyclo-Tubulysin A (11a): $R^1 = \text{OH}$ (Schema 1)

9.6 mg (11.3 μmol) Tubulysin A (1), verteilt als dünner Film an den Glaswandungen des Reaktions-gefäßes wurde mit 1 ml 0.5 M Salzsäure-Lösung versetzt und 30 min bei 100°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde anschließend lyophilisiert und der Rückstand über PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) gereinigt, wobei 3.9 mg (50 %) 11a und 1.6 mg (21 %) 10a erhalten wurden.

11a:

ESI MS (1 eV): 699 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 300 MHz): $\delta = 8.15$ (s, 1 H, Tuvt3-H), 5.32 (d, 1 H, Tuv5-H), 1.7 (m, 1 H, Tuv6a-H), 2.3 (m, 1 H, Tuv6b-H), 4.32 (m, 1 H, Tuv7-H), 1.8 (m, 1 H, Tuv8-H), 0.75 (d, 3 H, Tuv9- H_3), 0.95 (d, 3 H, Tuv10- H_3), 4.86 (d, 1 H, Tuv11a-H), 5.65 (d, 1 H, Tuv11b-H).

Tubulysin-Derivate 12 und 13

Man kann aus einem Tubulysin-Derivat 7a ein Tubulysin-Derivat 12 herstellen, indem man 7a mit Acetylchlorid in Triethylamin umsetzt.

Geht man von einem Tubulysin-Derivat Typ 7 mit $\text{T} = \text{OR}^4$, $\text{R}^4 = \text{COR}^5$ und $\text{R}^5 = \text{Methyl oder Ethyl}$ aus, so kann man das anfallende

Tubulysin-Derivat Typ 12 mit Ammoniak zu einem Tubulysin-Derivat Typ 13 verseifen.

Tubulysin A-methylether (14a): $R^1 = OH$ (Schema 3)

Zu einer Lösung von 10.0 mg (11.9 μmol) Tubulysin A (**1**) in 500 μl abs. THF wurden 500 μl abs. Ethanol und 1 mg (5.3 μmol) *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 20 Minuten bei 80°C gerührt. Anschließend wurde vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mittels PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) gereinigt. Es wurden 3.1 mg (33 %) **14a** erhalten.

ESI MS (1 eV): 788 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tubulysin-Derivat 15

Man kann ein Tubulysin-Derivat 15 dadurch herstellen, daß man ein Tubulysin-Derivat 7a mit NaCNBH_3 und TFA in Methanol reduziert.

Tubulysin-Derivat 16

Man kann ein Tubulysin-Derivat 16 dadurch herstellen, daß man ein Tubulysin-Derivat 9a mit Acetylchlorid in Triethylamin acetyliert.

Tubulysin-Derivat 17

Man kann ein Tubulysin-Derivat 17 dadurch herstellen, daß man ein Tubulysin-Derivat 9a in Gegenwart von CH_3COOH bzw. DAST katalytisch an einem Pd/C-Katalysator mit elementarem Wasserstoff hydriert.

Tubulysin-Derivate 18 und 19

Man kann ein Tubulysin-Derivat 18 dadurch herstellen, daß man ein Tubulysin-Derivat 9a in Gegenwart von TPAP und NMO oxidiert.

Das erhaltene Tubulysin-Derivat 18 kann man mit Ethylmagnesiumbromid zu einem Tubulysin-Derivat 19 umsetzen.

Tubulysin A-methylester (20a): $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (Schema 6)

19.0 mg (22.5 μmol) Tubulysin A (1) wurden in 300 μl Methanol gelöst und bei Raumtemperatur zweimal in Abständen von 15 Minuten mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde eingeeengt, die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) wobei 11.7 mg (61 %) **20a** erhalten wurden.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3383 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2962 (s), 2875 (w), 1739 (vs), 1666 (vs), 1516 (s), 1227 (vs), 1091 (w); **UV** (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.61), 225 (4.34), 243 (sh, 4.11), 276 (sh, 3.41); **DCI MS** (120 eV, *I*-Butan): 858 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): $\delta = 2.43$ (m, 1 H, Tut2-H), 1.06 (d, 3 H, Tut10-H), 3.53 (s, 3 H,

Tut11-H); ^{13}C -NMR (DMSO- D_6 , 75 MHz): δ = 175.8 (TutC1), 35.8 (TutC2), 17.6 (TutC10), 51.3 (TutC11).

Tubulysin-A-ethylester (20b): $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (Schema 6)

Zu einer Lösung aus 5.2 mg (6.2 μmol) Tubulysin A (1) in 300 μl Dichlormethan wurden 13.5 μl (9.3 μmol) Ethanol, 1.8 mg (9.3 μmol) EDC und 57 μl (9.3 μmol) einer DMAP-Lösung (5 mg/250 μl CH_2Cl_2) gegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend erfolgte eine Reinigung der Rohprodukte mittels PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10), wobei 1.7 mg (32 %) **20b**, 0.7 mg (13 %) **25a** und 1.0 mg (18 %) **20b** mit $\text{R}^1 = \text{OCOCH}_3$ erhalten wurden.

20b:

DCI MS (120 eV, NH_3): 872 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS (DCI)**: $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 872.4843 (gef.: 872.4917); ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ = 2.58 (m, 1 H, Tut2-H), 1.19 (d, 3 H, Tut10-H), 4.11 (q, 2 H, Tut11-H), 1.23 (t, 3 H, Tut12-H).

20b mit $\text{R}^1 = \text{OCOCH}_3$

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10): 0.51; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3392 cm^{-1} (m), 2962 (s), 2920 (s), 2874 (w), 1736 (s), 1667 (vs), 1507 (m), 1370 (w), 1218 (s), 1195 (s); **UV** (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (4.60), 218 (4.30), 227 (sh, 4.23), 248 (sh, 3.98); **DCI MS** (120 eV, NH_3): 914 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS (DCI)**: $\text{C}_{47}\text{H}_{71}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 814.4949 gef.: 914.5044; ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7.29 (d, 2 H, Tut7-H), 7.02 (d, 2 H, Tut8-H), 1.20 (d, 3 H, Tut10-H), 4.11 (q, 2 H, Tut11-H), 1.23 (t, 3 H, Tut12-H), 2.28 (s, 3-H, Tut13-H).

Tubulysin A-propylester (20c): $R^1 = OH$, $R^2 = C_3H_7$ (Schema 6)

Eine Lösung aus 11.3 mg (13.4 μmol) Tubulysin A (**1**) in 450 μl Dichlormethan/Diethylether (1/2) wurde mit 6.5 μl (67.0 μmol) Propyliodid und 6.2 mg (26.8 μmol) Silber(I)oxid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und mittels PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) gereinigt, wobei 7.6 mg (64 %) **20c** erhalten wurden.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3387 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2964 (s), 2938 (m), 2876 (w), 1737 (s), 1667 (vs), 1516 (s), 1416 (m), 1370 (w), 1225 (s), 1094 (w); **UV** (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 204 nm (4.64), 224 (4.39), 246 (sh, 4.12), 276 (3.60); **DCI MS** (120 eV, NH_3): 886 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 2.63$ (m, 1 H, Tut2-H), 1.68 (m, 1 H, Tut3a-H), 2.03 (m, 1 H, Tut3b-H), 4.32 (m, 2 H, Tut4-H), 2.83 (m, 2 H, Tut5-H), 6.72 (d, 1 H, Tut7-H), 7.08 (d, 1 H, Tut8-H), 1.20 (d, 3 H, Tut10-H), 4.02 (t, 2 H, Tut11-H), 1.64 (m, 2 H, Tut12-H), 0.95 (t, 3 H, Tut13-H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 177.9$ (TutC1), 38.1 (TutC2), 38.9 (TutC3), 50.7 (TutC4), 41.5 (TutC5), 130.0 (TutC6), 116.2 (TutC7), 131.4 (TutC8), 157.1 (TutC9), 18.4 (TutC10), 67.2 (TutC11), 23.0 (TutC12), 10.7 (TutC13).

Tubulysin-A-propylamid (21a): $R^1 = OH$, $R^2 = C_3H_7$ (Schema 6)

Zu einer Lösung aus 4.9 mg (5.8 μmol) Tubulysin A (**1**) in 300 μl Dichlormethan wurden 180 μl (19.2 μmol) EDC-Lösung (4 mg/200 μl CH_2Cl_2) und 36 μl (43.5 μmol) Propylamin-Lösung (10 μl /100 μl CH_2Cl_2) gegeben. Der Reaktionsansatz wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte mittels PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) und ergab 1.0 mg (20 %) **21a**.

ESI MS (1 eV): 885 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 300 MHz): δ = 2.49 (m, 1 H, Tut2-H), 1.14 (d, 3 H, Tut10-H), 3.15 (t, 2 H, Tut11-H), 1.56 (m, 2 H, Tut12-H), 0.96 (t, 3 H, Tut13-H).

Tubulysin-A-hexylamid (21b): $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{13}$ (Schema 6)

2.8 μl (16.5 μmol) Hünig-Base wurden in 200 μl abs. THF bei 0°C gelöst und mit 1.4 μl (11.0 μmol) *i*-Butylchlorformiat versetzt. Nach 5 min wurden 9.3 mg (11.0 μmol) Tubulysin A (**1**), gelöst in 300 μl abs. THF, zugegeben und weitere 40 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit 1.6 μl (12.1 μmol) Hexylamin und 2.8 μl (16.5 μmol) Hünig-Base versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Eine Reinigung des Rohproduktes erfolgte direkt mittels PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) und lieferte neben 6.0 mg (65 %) **1**, 3.6 mg (35 %) **21b**.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10): 0.41; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3389 cm^{-1} (m), 2960 (s), 2932 (s), 2872 (w), 1743 (m), 1654 (vs), 1516 (m), 1418 (m), 1228 (s); **UV** (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.62), 226 (4.31), 242 (sh, 4.09), 278 (sh, 3.41); **DCI MS** (120 eV, NH_3): 927 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS (DCI)**: $\text{C}_{49}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 927.5629 (gef.: 927.5641).

Tubulysin-A-benzylamid (21c): $R^1 = OH$, $R^2 = CH_2C_6H_5$ (Schema 6)

4.5 μ l (26.8 μ mol) Hünig-Base wurden in 200 μ l abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Lösung wurde mit 2.4 μ l (17.9 μ mol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt und 5 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 10 mg (11.9 μ mol) Tubulysin A in 300 μ l abs. THF zugegeben und bei 0°C gerührt. Nach 30 min wurden 1.4 μ l (13.1 μ mol) Benzylamin und 3 μ l (17.9 μ mol) Hünig-Base zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde direkt mittels PSC (CH_2Cl_2 /Methanol 90/10) gereinigt, wobei 3.5 mg (37 %) **NT19** erhalten wurden.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 90/10): 0.40; **Drehwert:** $[\alpha]_D^{20} = + 27.2$ (c 0.22, Methanol); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3383$ (m), 2962 (m), 2935 (m), 2875 (w), 1742 (m), 1661 (vs), 1516 (m), 1420 (w), 1371 (w), 1227 (s), 1094 (w); **UV** (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.62), 224 (sh, 4.24), 246 (sh, 3.94), 277 (sh, 3.24); **DCI MS** (120 eV, NH_3): $[M+H]^+$; **ESI MS** (1 eV): 932 $[M+H]^+$; **1H -NMR** (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 2.54$ (m, 1 H, Tut2-H), 1.64 (m, 1 H, Tut3a-H), 2.03 (m, 1 H, Tut3b-H), 4.24 (m, 1 H, Tut4-H), 2.82 (bd, 2 H, Tut5-H), 7.01 (d, 2 H, Tut7-H), 6.69 (d, 2 H, Tut8-H), 1.17 (d, 3 H, Tut10-H), 4.42 (dd, 2 H, Tut11-H), 7.2-7.4 (m, 5 H, Tut13,14,15-H); **^{13}C -NMR** (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 187.5$ (TutC1), 39.1 (TutC2), 40.3 (TutC3), 51.3 (TutC4), 41.3 (TutC5), 130.0 (TutC6), 131.4 (TutC7), 116.2 (TutC8), 157.0 (TutC9), 19.1 (TutC10), 44.2 (TutC11), 140.2 (TutC12), 128.7 (TutC13), 129.5 (TutC14), 128.1 (TutC15).

Tubulysin-Derivat 22

ERZATZBLATT (REGEL 26)

Ein Tubulysin-Derivat 22 kann man dadurch gewinnen, daß man Tubulysin 1 mit Methyl- oder Ethyllithium zum sekundären Amin reduziert.

Tubulysin-Derivat 23

Ein Tubulysin-Derivat 23 kann man dadurch gewinnen, daß man Tubulysin 1 in Gegenwart von EDC in Methylenchlorid mit 1-(2-Aminoethyl)-pyrrol-2,5-dion amidiert.

Tubulysin-Derivat 24

Ein Tubulysin-Derivat 24 mit $T = OR^4$, $R^4 = SO_3R^6$ und $R^6 = H$ kann man dadurch gewinnen, daß man Tubulysin 1 mit Pyridin- SO_3 umsetzt. Analog kann man Tubulysin 1 mit Phosphorsäuredimethylester in Gegenwart von Iod und Pyridin in Methylenchlorid umsetzen.

Acetyl-Tubulysin-A (25a): $R = i-C_4H_9$, $R^1 = CH_3$ (Schema 7)

8.9 mg Tubulysin A (1) wurden in 200 μ l abs. THF gelöst und mit 8.2 μ l (30.6 μ mol) Acetylchlorid und 7.1 μ mol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 1 ml Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels PSC ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90/10) gereinigt, wobei 5.6 mg (62 %) 25a erhalten wurden.

DCI MS (120 eV, NH_3): 886 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS (DCI)**: $\text{C}_{45}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 886.4636 (gef.: 886.4701); **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 300 MHz): δ = 2.58 (m, 1 H, Tut2-H), 1.73 (m, 1 H, Tut3a-H), 2.06 (m, 1 H, Tut3b-H), 4.39 (m, 1 H, Tut4-H), 2.98 (bd, 2 H, Tut5-H), 7.29 (d, 1 H, Tut7-H), 7.00 (d, 1 H, Tut8-H), 1.21 (d, 3 H, Tut10-H), 2.27 (s, 3 H, Tut12-H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 75 MHz): δ = 181.1 (TutC1), 38.7 (TutC2), 39.4 (TutC3), 51.1 (TutC4), 41.2 (TutC5), 137.2 (TutC6), 131.4 (TutC7), 122.5 (TutC8), 150.8 (TutC9), 18.8 (TutC10), 171.2 (TutC11), 20.9 (TutC12).

Isobutyryl-Tubulysin-A (25b): $\text{R} = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (Schema 7)

15.1 mg (17.8 μmol) Tubulysin A wurden in 400 μl abs. THF gelöst und mit 5.6 μl (53.4 μmol) *i*-Buttersäurechlorid und 12.5 μl (89.0 μmol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 2 ml Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels PSC (CH_2Cl_2 /Methanol 90/10) und ergab 5.3 mg (32 %) **NT20**.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 90/10): 0.36; **Drehwert**: $[\alpha]_D^{20} = +11.5$ (c 0.35, Methanol); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3392$ (m), 2964 (m), 2936 (m), 2875 (w), 1755 (s), 1668 (vs), 1544 (w), 1508 (w), 1468 (w), 1420 (w), 1371 (w), 1227 (s), 1167 (w); **UV** (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 nm (4.54), 223 (sh, 4.20); **DCI MS** (120 eV, NH_3): $[\text{M}+\text{H}]^+$; **ESI MS** (1 eV): 913 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 300 MHz): δ = 2.59 (m, 1 H, Tut2-H), 1.73 (m, 1 H, Tut3a-H), 2.07 (m, 1 H, Tut3b-H), 4.39 (m, 1 H, Tut4-H), 2.98 (bd, 2 H, Tut5-H), 6.99 (d, 2 H, Tut7-H), 7.30 (d, 2 H, Tut8-H), 1.22 (d, 3 H, Tut10-H), 2.82 (d, 1 H, Tut12-H), 1.31 (d, 6 H, Tut13,14-H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 75 MHz): δ =

181.1 (TutC1), 38.7 (TutC2), 39.4 (TutC3), 51.1 (TutC4), 41.2 (TutC5), 137.2 (TutC6), 131.4 (TutC7), 122.3 (TutC8), 150.8 (TutC9), 18.8 (TutC10), 177.2 (TutC11), 35.3 (TutC12), 19.2 (TutC13,14).

Tubulysin A-allylether -allylester (26a): $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$ (Schema 7)

6.0 mg (7.1 μmol) Tubulysin A (1), gelöst in 300 μl Dichlormethan/Diethylether (1/1), wurden mit 6.2 μl (71.2 μmol) Allylbromid und 6.6 mg (28.5 μmol) Silber(I)oxid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) und liefert 2.9 mg (44 %) **26a**.

ESI MS (1 eV): 924 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 7.17$ (d, 2 H, Tut7-H), 6.86 (d, 2 H, Tut8-H), 1.22 (d, 3 H, Tut10-H), 4.5-4.6 (m, 4 H, Tut11-H, Tut14-H), 5.93 (m, 1 H, Tut12-H), 5.1-5.5 (m, 4 H, Tut13-H, Tut16-H), 6.07 (m, 1 H, Tut15-H).

Tubulysin-A-methylether-methylester (26b): $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $R^1 = \text{CH}_3$ (Schema 7)

21.7 mg (25.7 μmol) Tubulysin A (1) wurden in 200 μl Methanol gelöst und bei Raumtemperatur in Abständen von 15 min dreimal mit etherischer Diazomethanolösung versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz zur Trockene gebracht. Die Reinigung erfolgte über PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10)

und lieferte 10.3 mg (46 %) **26** und 5.0 mg (23 %) Tubulysin-A-methylester (**20a**).

DCI MS (120 eV, NH_3): 872 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS (DCI)**: $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 872.4843 (gef.: 872.4818); **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): δ = 2.6 (m, 1 H, Tut2-H), 2.86 (d, 2 H, Tut5-H), 7.17 (d, 2 H, Tut7-H), 6.85 (d, 2 H, Tut8-H), 1.19 (d, 3 H, Tut10-H), 3.65 (s, 3 H, Tut11-H), 3.78 (s, 3 H, Tut12-H)

Tubulysin-A-methylether (27a): $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $R^1 = \text{CH}_3$ (Schema 7)

1.6 mg (1.8 μmol) **26a** ($R^1 = \text{CH}_3$) wurden in 50 μl DMSO gelöst und mit 700 μl Phosphatpuffer (20 mM KH_2PO_4 , pH = 7.3) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 5 min ins Ultraschallbad gestellt, anschließend wurden 72 μl Schweineleber-Esterase (Böhringer-Mannheim) zugegeben und 4 h bei 36°C gerührt. Zur Isolierung des Produktes wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden zur Trockene gebracht. Eine Reinigung des Rohproduktes erfolgte über PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) und ergab 0.5 mg (32 %) **27a**.

DCI MS (120 eV, NH_3): 858 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **HRMS (DCI)**: $\text{C}_{44}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber.: 857.4687 (gef.: 858.4740); **$^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 300 MHz): δ = 2.8 (m, 2 H, Tut5-H), 7.19 (d, 2 H, Tut7-H), 6.84 (d, 2 H, Tut8-H), 3.78 (s, 3 H, Tut11-H).

Iodierung von Tubulysin A (28a, 29a): $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{Hal} = \text{I}$ (Schema 8)

11.0 mg (13.1 μmol) Tubulysin A (**1**) wurden in 200 μl Methanol gelöst und mit 13.0 μl Iodmonochlorid-Lösung (13.1 μmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt über PSC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) gereinigt. Dabei wurden 3.1 mg (25 %) **28a** und 3.9 mg (27 %) **29a** erhalten.

28a:

ESI MS (1 eV): 970 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **^1H -NMR** (CD_3OD , 300 MHz): δ = 2.58 (m, 1 H, Tut2-H), 1.71 (m, 1-H, Tut3a-H), 2.05 (m, 1-H, Tut3b-H), 4.28 (m, 1-H, Tut4-H), 2.82 (m, 2 H, Tut5-H), 7.10 (dd, 2 H, Tut7-H), 6.75 (d, 2 H, Tut8-H), 7.55 (d, 1 H, Tut12-H); **^{13}C -NMR** (CD_3OD , 75 MHz): δ = 181.2 (TutC1), 38.7 (TutC2), 39.5 (TutC3), 51.4 (TutC4), 40.6 (TutC5), 132.6 (TutC6), 131.5 (TutC7), 115.6 (TutC8), 156.5 (TutC9), 18.8 (TutC10), 84.4 (TutC11), 141.2 (TutC12).

29a:

ESI MS (1 eV): 1096 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **^1H -NMR** (CD_3OD , 600 MHz): δ = 2.58 (m, 1 H, Tut2-H), 1.73 (m, 1 H, Tut3a-H), 2.05 (m, 1 H, Tut3b-H), 4.25 (m, 1 H, Tut4-H), 2.75 (dd, 1 H, Tut5a-H), 2.86 (dd, 1 H, Tut5b-H), 7.61 (s, 2 H, Tut7,12-H); **^{13}C -NMR** (CD_3OD , 75 MHz): δ = 181.1 (TutC1), 38.6 (TutC2), 39.6 (TutC3), 51.5 (TutC4), 40.1 (TutC5), 135.8 (TutC6), 141.5 (TutC7,12), 85.1 (TutC8,11), 155.2 (TutC9), 18.8 (TutC10).

Nitro-Tubulysin A (30a): $\text{R} = i\text{-C}_4\text{H}_9$ (Schema 8)

Eine Lösung von 12.5 mg (14.8 μmol) Tubulysin A (**1**) in 400 μl Ethanol wurde mit 100 μl Eisessig und 20.5 mg (296.6 μmol) Natriumnitrit, gelöst in 100 μl Wasser, versetzt. Der Reaktionsansatz wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Hochvakuum zur Trockene gebracht. Das Rohprodukt

wurde mittels PSC (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) gereinigt, wobei 9.8 mg (74 %) **30** erhalten wurden.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3411 cm⁻¹ (m), 2962 (m), 2932 (m), 2873 (w), 1741 (s), 1666 (vs), 1539 (s), 1492 (w), 1424 (w), 1370 (w), 1223 (s); **UV** (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 nm (4.56), 216 (sh, 4.42), 234 (sh, 4.19), 274 (3.77), 360 (3.43); **DCI MS** (120 eV, NH₃): 889 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ = 2.60 (m, 1 H, Tut2-H), 1.74 (m, 1 H, Tut3a-H), 2.09 (m, 1 H, Tut3b-H), 4.37 (ddd, 2 H, Tut4-H), 2.91 (dd, 1 H, Tut5a-H), 3.01 (dd, 1 H, Tut5b-H), 7.56 (dd, 1 H, Tut7-H), 7.07 (d, 1 H, Tut8-H), 1.27 (d, 3 H, Tut10-H), 7.97 (d, 1 H, Tut12-H); **¹³C-NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ = 180.7 (TutC1), 38.5 (TutC2), 39.6 (TutC3), 51.0 (TutC4), 40.7 (TutC5), 132.0 (TutC6), 139.4 (TutC7), 120.8 (TutC8), 154.2 (TutC9), 18.8 (TutC10), 135.3 (TutC11), 126.5 (TutC12).

Tubulysin-Derivate 31 und 32

Ein Tubulysin-Derivat 31 kann man dadurch gewinnen, daß man das Nitro-Tubulysin A (30a) in Ethanol mit elementarem Wasserstoff mit einem Pd/C-Katalysator katalytisch reduziert.

Das gewonnen Tubulysin-Derivat 31 kann man mit Essigsäureanhydrid zu einem Tubulysin-Derivat 32 acylieren.

Tubulysin A-N-oxid (33a): R = i-C₄H₉ (Schema 9)

9.9 mg (11.7 μ mol) Tubulysin A (**1**) wurden in 200 μ l Dichlormethan gelöst, mit 290 μ l (11.7 μ mol) *m*-CPBA-Lösung (10 mg/ml Dichlormethan) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur

gerührt. Nachdem der Reaktionsansatz reduziert wurde, erfolgte direkt die Reinigung mittels PSC (CH_2Cl_2 /Methanol 85/15), wobei 5.2 mg (52 %) **33a** erhalten wurden.

ESI MS (1 eV): 860 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tubulysin-Derivat 34

Ein Tubulysin-Derivat 34 kann man dadurch gewinnen, daß man Tubulysin A-N-oxid (33a) bei etwa 75 °C mit Essigsäureanhydrid behandelt.

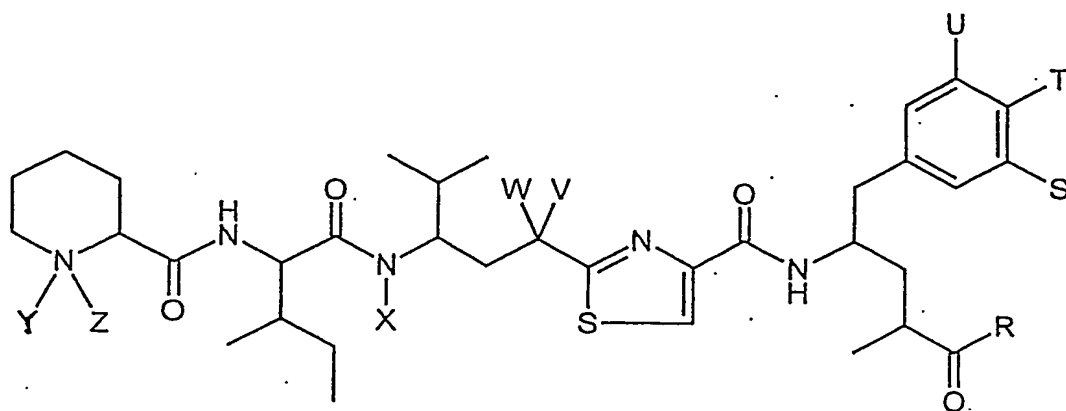
Abkürzungen

Abkürzung	Name
$\text{C}_5\text{Cl}_5\text{NF}$ -Triflat	<i>N</i> -Fluorpentachlorpyridinium-Triflat
CH_3CN	Acetonitril
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DMAP	Dimethylaminopyridin
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
ICl	Iodmonochlorid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me_3SiCl	Trimethylchlorsilan
NaCNBH_3	Natriumcyanoborhydrid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methyl-morpholin- <i>N</i> -oxid
<i>p</i> - CH_3 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OH}$	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure

TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TPAP	tetra-Propylammoniumperruthenat

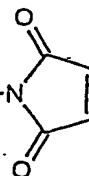
Patentansprüche

1. Verbindung der folgenden allgemeinen Formel I (Tubulysin):



mit den folgenden Bedeutungen für R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, S, T, U, V, W, X, Y und Z:

R = H, Alkyl, Aryl, OR¹, NR¹R² oder NH-(CH₂)₂₋₄-N



R¹ = H, Alkyl oder Aryl

R² = H, Alkyl oder Aryl

S = H, Hal, NO₂ oder NHR³

U = H, Hal, NO₂ oder NHR³

R³ = H, HCO oder Alkyl-CO

T = H oder OR⁴

R⁴ = H, Alkyl, Aryl, COR⁵, P(O)(OR⁶)₂ oder SO₃R⁶

R⁵ = Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl

ERZATZBLATT (REGEL 26)

R^6 = H, Alkyl oder Metallion

V = H, OR^7 , Hal oder (mit W = O) O

R^7 = H, Alkyl oder COR^8

R^8 = Alkyl, Alkenyl oder Aryl

W = H oder Alkyl oder (mit V) O

X = H, Alkyl, Alkenyl oder CH_2OR^9

R^9 = H, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder COR^{10}

R^{10} = Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl

Y = (für Z = CH_3 oder COR^{11}) freies Elektronenpaar oder (für Z = CH_3) O

R^{11} = Alkyl, CF_3 oder Aryl und/oder

Z = (für Y = O oder freies Elektronenpaar) CH_3 oder (für Y = freies Elektronenpaar) COR^{11} .

2. Verbindung nach Anspruch 1 mit

R, R^1 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} und/oder R^{11} = unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-substituiertes Phenyl

R^5 = C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder Pyridyl

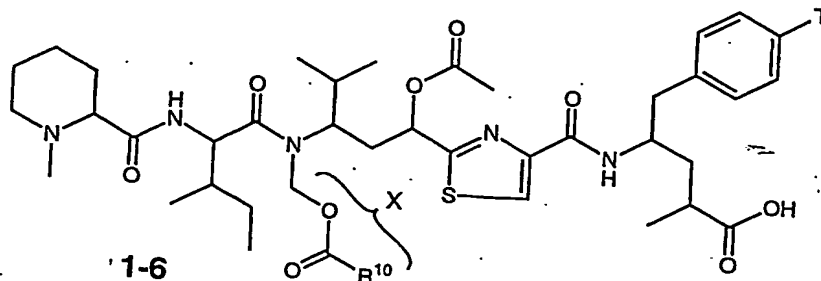
R^5 und/oder X = C_{2-4} -Alkenyl

R^6 = Alkalimetall-Ion, insbesondere Na-Ion, oder Erdalkalimetall-Ion

R^8 und/oder R^9 = C_{2-4} -Alkenyl und/oder

R^{10} = C_{2-6} -Alkenyl, insbesondere C_{2-4} -Alkenyl, oder Pyridyl.

3. (Schema 1) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 (Typ 7) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = Alkyl$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = H$, Y = freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel II (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6):



mit $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Esterspaltung in saurem Medium unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem man die Esterspaltung in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dioxan, in Gegenwart einer Säure, insbesondere Chlorwassertoff, und/oder bei erhöhter Temperatur durchführt.

5. (Schema 1) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 8) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = H$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-6} -Alkyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Acetal-Spaltung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem man die Acetal-Spaltung in saurem Milieu, insbesondere in Gegenwart von Salzsäure, und/oder bei erhöhter Temperatur durchführt.

7. (Schema 1) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 9) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Esterspaltung in schwach alkalischem Medium unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

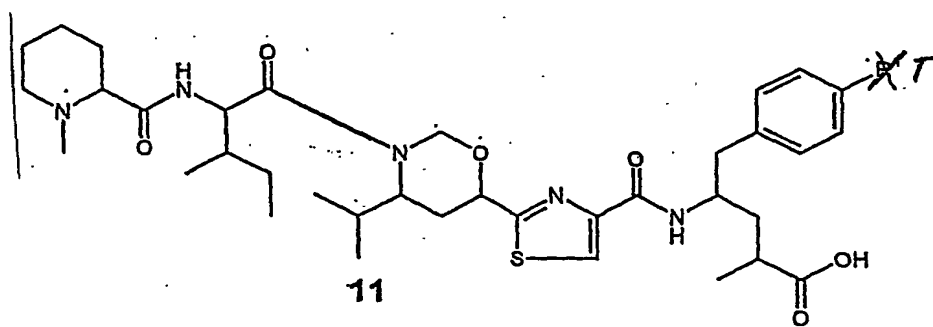
8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem man die Esterspaltung in einem organischen Medium, insbesondere einem hydrophilen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, insbesondere Methanol, in Gegenwart einer schwachen Base durchführt, insbesondere NH_3 .

9. (Schema 1) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 10) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = H$, $X = H$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer doppelten Esterspaltung in stark

alkalischem Medium unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem man die doppelte Esterspaltung in einem organischen Medium, insbesondere in einem hydrophilen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Alkohol, insbesondere Methanol, in Gegenwart einer starken Base durchführt, insbesondere eines Alkalimetallhydroxids, vorzugsweise von Natriumhydroxid.

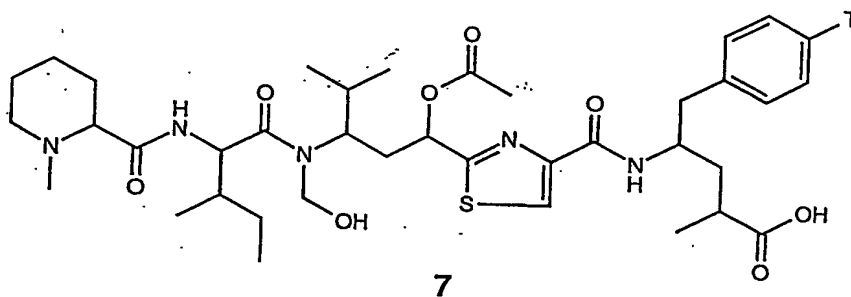
11. (Schema 1) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel III (Typ 11):



mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, V mit $X = CH_2O$ -Brücke, $W = H$, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$ in der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) mit $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} =$ Alkyl, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 =$ Alkyl, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Ringbildung unter doppelter Esterspaltung in saurem Medium unterwirft und die Verbindung der vorstehenden allgemeinen Formel mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

12. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem man die Ringbildung in wässrigem Medium, in Gegenwart einer anorganischen Säure, vorzugsweise Salzsäure, und unter Erhitzen durchführt.

13. (Schema 2) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 12) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = COR^5$, $R^5 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = R^5$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel IV (Typ 7):



mit $X = CH_2OR^9$, $R^9 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Acylierung unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem man mit einem Acylhalogenid, insbesondere Acylchlorid, und/oder in Gegenwart einer schwachen Base acyliert, insbesondere einer schwachen

organischen Base, vorzugsweise eines tertiären Amins, insbesondere Triethylamin.

15. (Schema 2) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 13) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man bei einem Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 13 mit $T = OR^4$, $R^4 = COR^5$ und $R^5 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen in alkalischem Medium verseift und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem man mit Ammoniak verseift.

17. (Schema 3) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 14) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man eine Ausgangsverbindung des Verfahrens gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) einer Esterspaltung unterwirft und alkyliert und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, bei dem man mit einem Alkylierungsmittel der Formel R^9OH mit $R^9 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl umsetzt.

19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, bei dem man in Gegenwart von $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OH}$ in Tetrahydrofuran (THF) bei erhöhter Temperatur umsetzt.

20. (Schema 4) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 15) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = H$ oder COR^8 , $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_3$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 3 (Typ 7) mit $X = CH_2OR^9$, $R^9 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Reduktion unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

21. Verfahren nach Anspruch 20, bei dem man die Reduktion mit NaCNBH_3 und Trifluoressigsäure in Methanol (MeOH) durchführt.

22. (Schema 4) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 15) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = H$ oder COR^8 , $R^8 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_3$, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 11 (Typ 11) einer Ringöffnung unter Reduktion bzw. Reduktion unter Ringöffnung unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

23. Verfahren nach Anspruch 20, bei dem man in Gegenwart von NaCNBH_3 in Acetonitril und, Me_3SiCl und (CH_3CN) umsetzt.

24. (Schema 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 16) mit $\text{R} = \text{OR}^1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OH , $\text{V} = \text{OR}^7$, $\text{R}^7 = \text{COR}^8$, $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl, $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, oder Alkenyl, $\text{Y} =$ freies Elektronenpaar und $\text{Z} = \text{CH}_3$, bei dem man ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 7 (Typ 9) mit $\text{V} = \text{OR}^7$ und $\text{R}^7 = \text{H}$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Acylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem man die Acylierung mit einem Acylhalogenid der Formel R^8COCl mit $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder Aryl, insbesondere Acylchlorid, und/oder in Gegenwart einer Base durchführt, insbesondere einer organischen Base, vorzugsweise eines Trialkylamins, insbesondere Triethylamin.

26. (Schema 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 17) mit $\text{R} = \text{OR}^1$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OR^4 , $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{V} = \text{H}$ oder F , $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, oder Alkenyl, $\text{Y} =$ freies Elektronenpaar und $\text{Z} = \text{CH}_3$, bei dem man ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 7 (Typ 9) mit $\text{V} = \text{OR}^7$ und $\text{R}^7 = \text{H}$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer katalytischen Hydrierung oder einer Fluorierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

27. Verfahren nach Anspruch 26, bei dem man für $V = H$ die Hydrierung mit Palladium/Kohlenstoff in Gegenwart von Essigsäure und für $V = F$ die Fluorierung mit DAST in Tetrahydrofuran durchführt.

28. (Schema 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 18) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, V mit $W = O$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, oder Alkenyl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 7 (Typ 9) mit $V = OR^7$ und $R^7 = H$ und im übrigen den vorstehend angegebenen Bedeutungen einer Oxidation unter Bildung eines Ketons unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

29. Verfahren nach Anspruch 28, bei dem man die Oxidation in Gegenwart von TPAP und in Dichlormethan NMO durchführt.

30. (Schema 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 19) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, oder Alkenyl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 28 oder 29 (Typ 18) mit einer Grignard-Verbindung zur Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen umsetzt.

31. Verfahren nach Anspruch 30, bei dem man die Umsetzung mit einer magnesiumorganischen Verbindung der Formel $WMgHal$ mit $W = \text{Alkyl}$ und insbesondere C_{1-4} -Alkyl durchführt.

32. (Schema 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 19) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = H$ oder OH , $V = OR^7$, $R^7 = H$, $W = \text{Alkyl}$ und insbesondere $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, oder Alkenyl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) in einer ersten Stufe ein Verfahren gemäß Anspruch 28 oder 29 durchführt und danach
- (ii) in einer zweiten Stufe ein Verfahren gemäß Anspruch 30 oder 31 durchführt und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

33. (Schema 6) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 20) mit $R = OR^1$, $R^1 = \text{Alkyl}$, insbesondere $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, oder Alkenyl, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, Alkenyl, insbesondere $C_{2-6}\text{-Alkenyl}$, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Ausgangsverbindung eines Verfahrens gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Alkylierung oder Alkenylierung unterwirft und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

34. Verfahren nach Anspruch 33, bei dem man die Alkylierung oder Alkenylierung in Gegenwart von EDC, R^1OH mit $R^1 = \text{Alkyl}$, insbesondere $C_{1-4}\text{-Alkyl}$, oder Alkenyl und DMAP in Methylenchlorid durchführt.

35. (Schema 6) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 21) mit $R = \text{NHR}^1$, $\text{NH-NR}^1\text{R}^2$, NHOR^1 oder $\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 und R^2 unabhängig voneinander = H, Alkyl, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, oder Aryl, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OR^4 , $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{V} = \text{OR}^7$, $\text{R}^7 = \text{COR}^8$, $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $\text{Y} = \text{freies Elektronenpaar}$ und $\text{Z} = \text{CH}_3$, bei dem man eine Ausgangsverbindung eines Verfahrens gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) mit einer Verbindung der Formel RH einer Aminierung unterwirft, wobei R die angegebenen Bedeutungen besitzt, und eine Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

36. Verfahren nach Anspruch 35, bei dem man die Umsetzung
(i) in Gegenwart von EDC in Methylenchlorid oder
(ii) in Gegenwart von *i*-Butylchlorformiat und Triethylamin in THF durchführt.

37. (Schema 6) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 22) mit $\text{R} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder Alkenyl, $\text{S} = \text{U} = \text{H}$, $\text{T} = \text{H}$ oder OR^4 , $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{V} = \text{OR}^7$, $\text{R}^7 = \text{COR}^8$, $\text{R}^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^9$, $\text{R}^9 = \text{COR}^{10}$, $\text{R}^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $\text{Y} = \text{freies Elektronenpaar}$ und $\text{Z} = \text{CH}_3$, bei dem man eine Ausgangsverbindung eines Verfahrens gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) mit einer lithiumorganischen Verbindung der Formel RLi mit der angegebenen Bedeutung für R zu

der Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen umgesetzt.

38. (Schema 6) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 23) mit $R = \text{Aminorest}$ von 1-(2-Amino- C_{2-4} -alkyl)-pyrrol-2,5-dion, $S = U = H$, $T = H$ oder OR^4 , $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man eine Ausgangsverbindung eines Verfahrens gemäß Anspruch 3 (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) oder ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Aminierung mit 1-(2-Amino- C_{2-4} -alkyl)-pyrrol-2,5-dion unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

39. Verfahren nach Anspruch 38, bei dem man die Aminierung in Gegenwart von EDC in Methylenchlorid durchführt.

40. (Schema 7) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 24) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = P(O)(OR^6)_2$ mit $R^6 = H$ oder Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder $R^4 = SO_3R^6$ mit $R^6 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man

(i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2 oder 3) gemäß Anspruch 3 oder

(ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) mit

(a) einer Verbindung der Formel $P(O)(OR^6)_2OH$ mit $R^6 = H$ oder Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder

(b) SO_3

umsetzt und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

41. Verfahren nach Anspruch 40, bei dem man die Variante (a) in Gegenwart von I_2 und Pyridin in Methylenchlorid durchführt.

42. Verfahren nach Anspruch 40, bei dem man die Variante (b) mit Pyridin- SO_3 durchführt.

43. (Schema 7) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 25) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = COR^5$, $R^5 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder $N(R^{12})_2$, $R^{12} = \text{Alkyl}$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

(i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2 oder 3) gemäß Anspruch 3 oder

(ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Acylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

44. Verfahren nach Anspruch 43, bei dem man die Acylierung mit einem Acylhalogenid der Formel R^5COCl mit $R^5 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, Alkenyl oder $N(R^{12})_2$ und $R^{12} = \text{Alkyl}$, insbesondere mit einem Acylchlorid, in Gegenwart einer organischen Base, insbesondere eines Trialkylamins, vorzugsweise Triethylamin, in einem organischen Lösungsmittel durchführt, insbesondere THF.

45. (Schema 7) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 26) mit $R = OR^1$, $R^1 =$ Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder Alkenyl, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 =$ Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder Alkenyl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 =$ Alkyl, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} =$ Alkyl, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2 oder 3) gemäß Anspruch 3 oder
- (ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Alkylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

46. Verfahren nach Anspruch 45, bei dem man mit einem Alkyljodid der Formel R^4I mit $R^4 =$ Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder Alkenyl in Gegenwart einer schwachen Base, insbesondere Ag_2O , in einem organischen Lösungsmittel alkyliert, insbesondere Methylenechlorid.

47. Verfahren nach Anspruch 45, bei dem man mit Diazomethan in einem organischen Lösungsmittel methyliert, insbesondere Methanol.

48. (Schema 7) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 27) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 =$ Alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder Alkenyl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 =$ Alkyl, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} =$ Alkyl, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem

man ein Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 45, 46 oder 47 (Typ 26) enzymatisch einer partiellen Dealkylierung oder Dealkenylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

49. Verfahren nach Anspruch 48, bei dem man als Enzym eine Esterase verwendet, insbesondere Schweineleber-Esterase.

50. (Schema 7) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 27) $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl, oder Alkenyl, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

(a) in einer ersten Stufe

(i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2 oder 3) gemäß Anspruch 3 oder

(ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einem Verfahren gemäß Anspruch 45, 46 oder 47 unterwirft und

(b) in einer zweiten Stufe ein Verfahren gemäß Anspruch 48 oder 49 durchführt und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

51. (Schema 8) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 28 und ggf. 29) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$ oder Hal, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = Hal$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

- (i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) gemäß Anspruch 3 oder
- (ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Halogenierung oder Dihalogenierung in ortho-Stellung zum T-Substituenten unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

52. Verfahren nach Anspruch 51, bei dem man die Halogenierung in Gegenwart von C_5Cl_5NF -triflat, SO_2Cl_2 , NBS und ICl durchführt.

53. (Schema 8) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 30) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NO^2$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 =$ Alkyl, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} =$ Alkyl, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y =$ freies Elektronenpaar und $Z = CH_3$, bei dem man

- (i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) gemäß Anspruch 3 oder
- (ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Nitrierung in ortho-Stellung zum T-Substituenten unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

54. Verfahren nach Anspruch 53, bei dem man die Nitrierung mit einem Alkalimetallnitrit, insbesondere Natriumnitrit, und Essigsäure in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchführt, insbesondere Ethanol.

55. (Schema 8) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 31) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NH_2$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 =$

Alkyl, vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, W = H, X = CH₂OR⁹, R⁹ = COR¹⁰, R¹⁰ = Alkyl, insbesondere C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₂₋₆-Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, Y = freies Elektronenpaar und Z = CH₃, bei dem man ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 53 oder 54 (Typ 30) einer katalytischen Reduktion unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

56. Verfahren nach Anspruch 55, bei dem man mit elementarem Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle reduziert, insbesondere in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol.

57. Schema 8) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 31) mit R = OR¹, R¹ = H, S = H, T = OR⁴, R⁴ = H, U = NH₂, V = OR⁷, R⁷ = COR⁸, R⁸ = Alkyl, vorzugsweise C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, W = H, X = CH₂OR⁹, R⁹ = COR¹⁰, R¹⁰ = Alkyl, vorzugsweise C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, insbesondere C₂₋₆-Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, Y = freies Elektronenpaar und Z = CH₃, bei dem man

- (a) in einer ersten Stufe
 - (i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) gemäß Anspruch 3 oder
 - (ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einem Verfahren gemäß Anspruch 53 oder 54 unterwirft und
- (b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Produkt (Typ 30) einem Verfahren gemäß Anspruch 55 oder 56 unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

58. (Schema 8) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 32) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NHR^3$, $R^3 = \text{Alkyl-CO}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-CO, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$ und $Z = CH_3$, bei dem man ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 55, 56 oder 57 (Typ 31) einer Alkylierung unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

59. Verfahren nach Anspruch 58, bei dem man mit einem Säureanhydrid der Formel $(R^3)_2O$ mit $R^3 = \text{Alkyl-CO}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-CO alkyliert.

60. (Schema 8) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 32) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $U = NHR^3$, $R^3 = \text{Alkyl-CO}$, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-CO, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, bei dem man

- (a) in einer fakultativen ersten Stufe
 - (i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) gemäß Anspruch 3 oder
 - (ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einem Verfahren gemäß Anspruch 53 oder 54 unterwirft,
- (b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Produkt (Typ 30) einem Verfahren gemäß Anspruch 55 oder 56 unterwirft und
- (c) in einer dritten Stufe ein Verfahren gemäß Anspruch 58 oder 59 durchführt und

die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

61. (Schema 9) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 33) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = O$ und $Z = CH_3$, bei dem man

(i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) gemäß Anspruch 3 oder

(ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einer Reaktion zur Bildung eines N-Oxids unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

62. Verfahren nach Anspruch 61, bei dem man die N-Oxid-Bildung mit m-CPBA in einem organischen Lösungsmittel durchführt, insbesondere Methylenchlorid.

63. (Schema 9) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 34) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$, $Z = COR^{11}$ und $R^{11} = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, bei dem man das Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 61 oder 62 (Typ 33) mit einem Acylierungsmittel umsetzt und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

64. Verfahren nach Anspruch 63, bei dem man die Acylierung mit einem Säureanhydrid durchführt, insbesondere Essigsäureanhydrid, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur.

65. (Schema 9) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 (Typ 34) mit $R = OR^1$, $R^1 = H$, $S = U = H$, $T = OR^4$, $R^4 = H$, $V = OR^7$, $R^7 = COR^8$, $R^8 = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $W = H$, $X = CH_2OR^9$, $R^9 = COR^{10}$, $R^{10} = \text{Alkyl}$, insbesondere C_{1-6} -Alkyl, Alkenyl, insbesondere C_{2-6} -Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl, $Y = \text{freies Elektronenpaar}$, $Z = COR^{11}$ und $R^{11} = \text{Alkyl}$, vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, bei dem man

(a) in einer ersten Stufe

(i) eine Ausgangsverbindung (Typ 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) gemäß Anspruch 3 oder

(ii) ein Produkt eines Verfahrens gemäß Anspruch 15 (Typ 13) einem Verfahren gemäß Anspruch 61 oder 62 unterwirft und

(b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Produkt (Typ 33) einem Verfahren gemäß Anspruch 63 oder 64 unterwirft und die Verbindung der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 mit den angegebenen Bedeutungen gewinnt.

66. Therapeutisches Mittel, insbesondere Cytostatikum, mit ein oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 als Wirkstoff neben einem oder mehreren fakultativen üblichen Trägern und/oder einem oder mehreren fakultativen üblichen Verdünnungsmitteln.

67. Therapeutisches Mittel, insbesondere Cytostatikum, mit einem oder mehreren Produkten eines Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 3 bis 65 als Wirkstoff neben einem oder mehreren

fakultativen üblichen Trägern und/oder einem oder mehreren fakultativen üblichen Verdünnungsmitteln.

68. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei Alkyl verzweigtes, unverzweigtes oder cyclisches C₁₋₂₀-Alkyl, insbesondere C₁₋₇-Alkyl, vorzugsweise C₁₋₆-Alkyl und besonders bevorzugt C₁₋₄-Alkyl ist, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, und wobei Cycloalkyl vorzugsweise 3 bis 8 C-Atome im Ring besitzt.

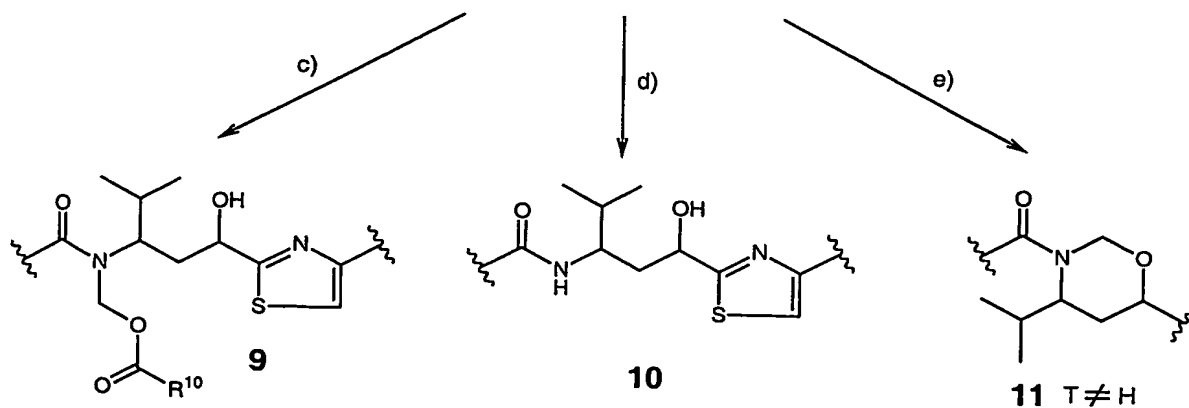
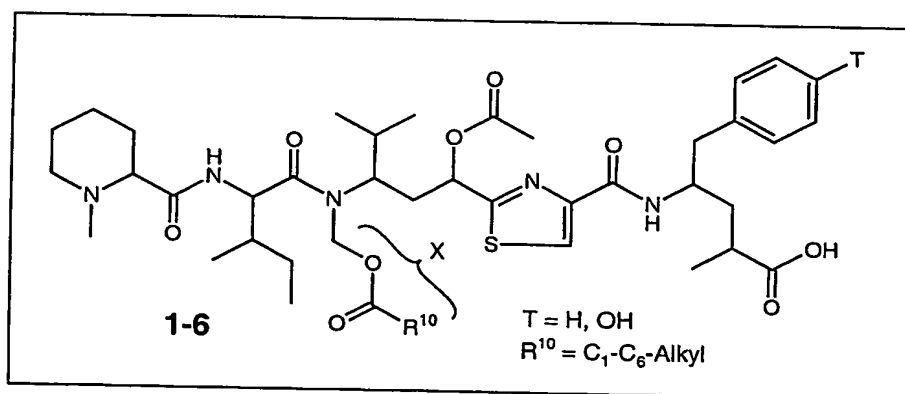
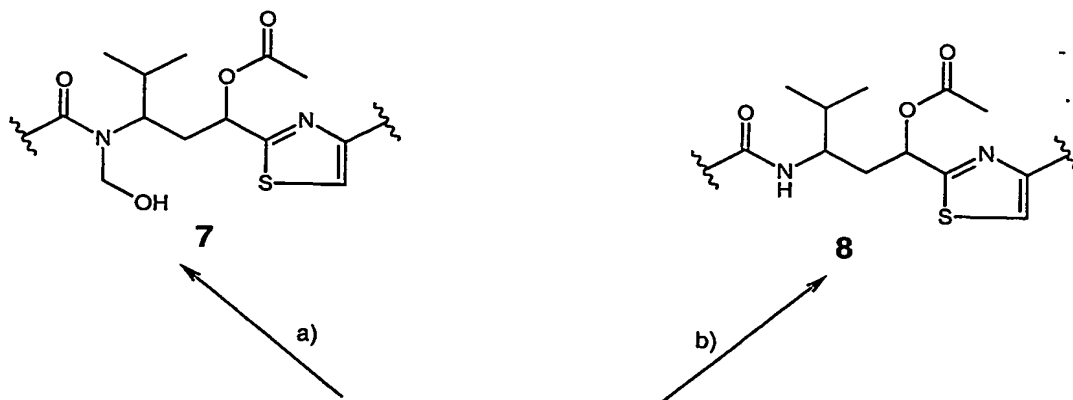
69. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 68, wobei Alkenyl verzweigtes, unverzweigtes oder cyclisches C₂₋₂₀-Alkenyl, insbesondere C₂₋₇-Alkenyl, vorzugsweise C₂₋₆-Alkenyl und besonders bevorzugt C₂₋₄-Alkenyl ist, insbesondere Vinyl, Allyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-1-en-3-yl, But-1-en-4-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-propen-1-yl, 2-Methyl-propen-3-yl ist, und wobei Cycloalkenyl vorzugsweise 3 bis 8 C-Atome im Ring besitzt, und die Anzahl der Doppelbindungen der Alkenylgruppen 1 bis 3 beträgt.

70. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 68 oder 69, wobei Aryl Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl bedeutet.

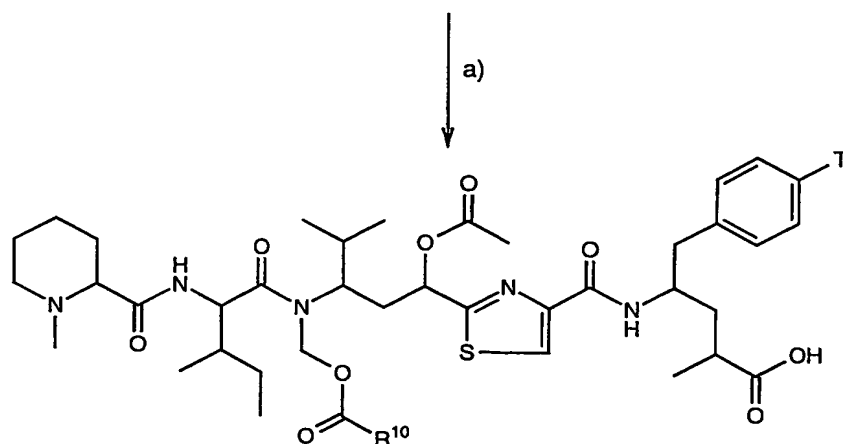
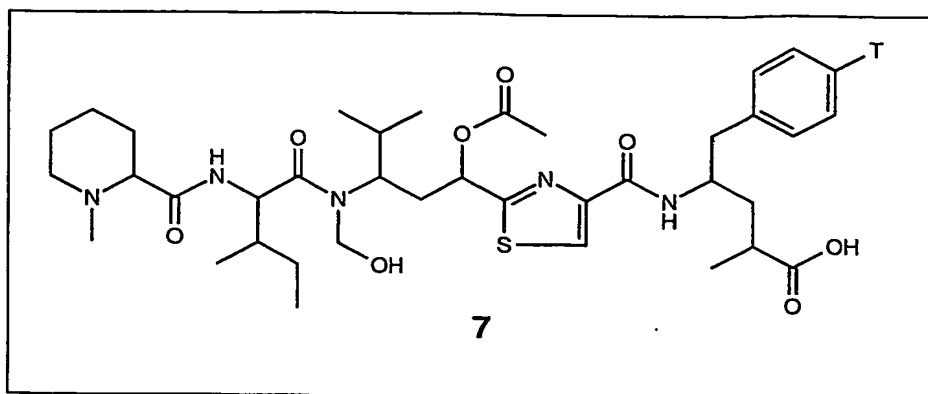
71. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 68, 69, oder 70, wobei Heteroaryl Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Indolyl, Pyridyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, oder Pyrimidinyl bedeutet.

72. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 68, 69, 70 oder 71, wobei Alkyl, Alkenyl, Aryl und Heteroaryl unsubstituiert oder substituiert sind und insbesondere in beliebiger Position 1 bis

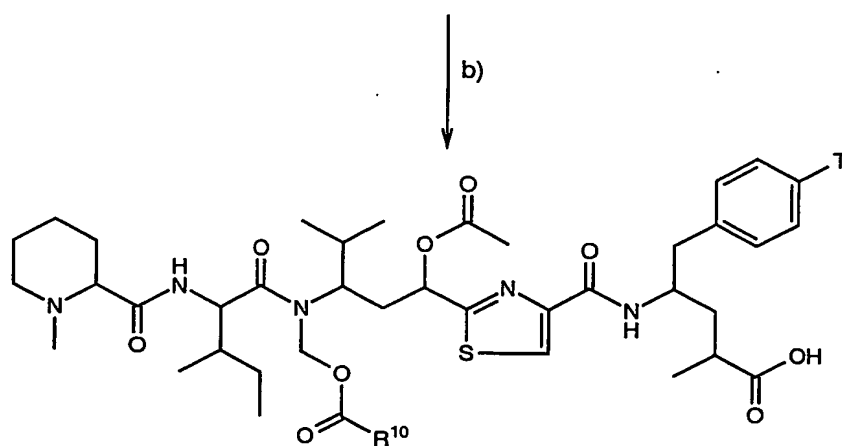
3 Substituenten aus der durch C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkyloxy, Hydroxy, Amino (NH₂) oder Nitro (NO₂) gebildeten Gruppen tragen.



a) 0.1 M HCl, Dioxan, 50°C; b) 0.1 M HCl, 100°C; c) NH₃, MeOH; d) 1 M NaOH, MeOH; e) 0.5 M HCl, 100°C



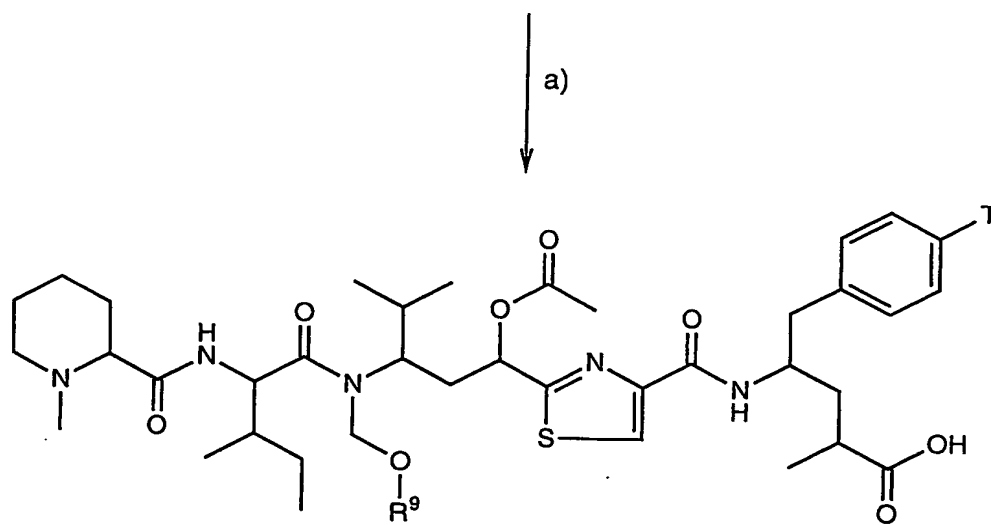
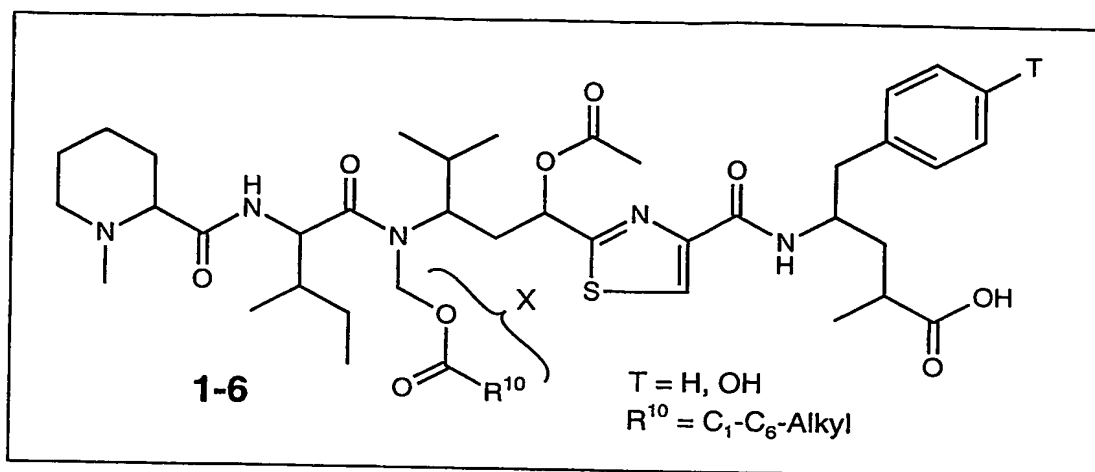
12 $T = H, OCOR^5$
 $R^{10} = C_1-C_6\text{-Alkyl}, C_1-C_6\text{-Alkenyl}, \text{Aryl}, \text{Heteroaryl}$



13 $T = H, OH$
 $R^{10} = C_1-C_6\text{-Alkyl}, C_1-C_6\text{-Alkenyl}, \text{Aryl}, \text{Heteroaryl}$

a) $R^{10}COCl, Et_3N$; b) NH_3

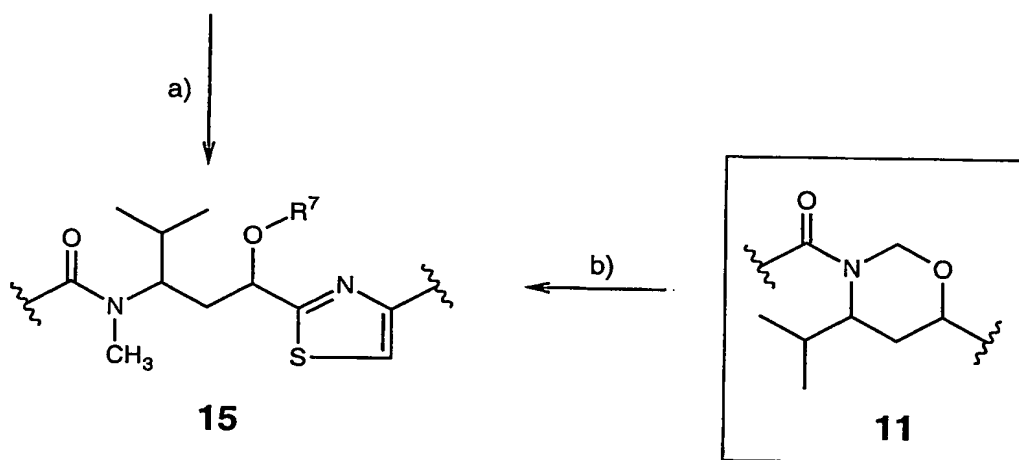
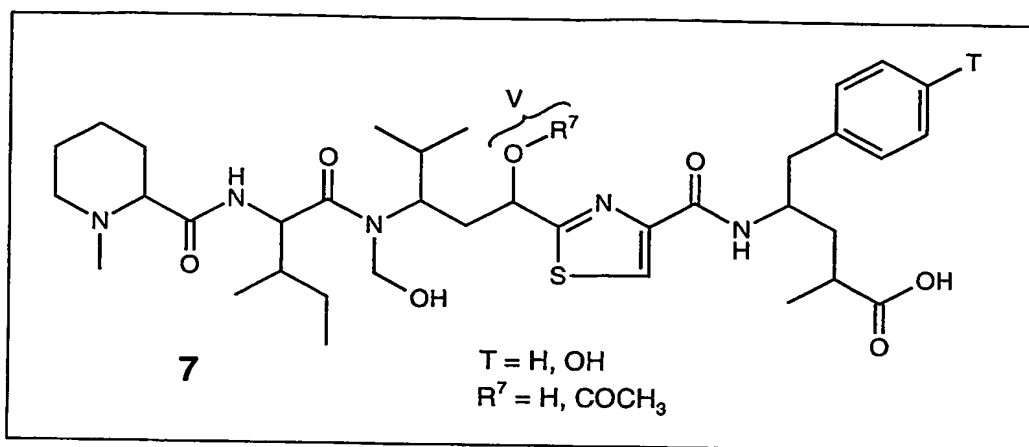
ERZATZBLATT (REGEL 26)



14 $R^9 = C_1-C_4\text{-Alkyl, Alkenyl, Aryl}$

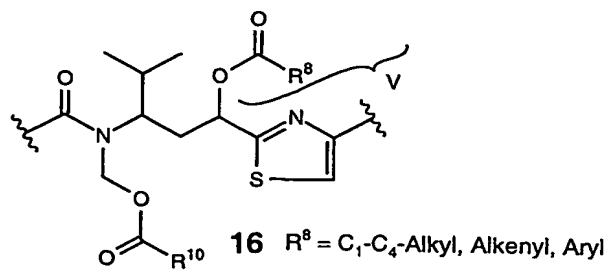
a) $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OH}$, $R^9\text{OH}$, THF, 80°C

4/9

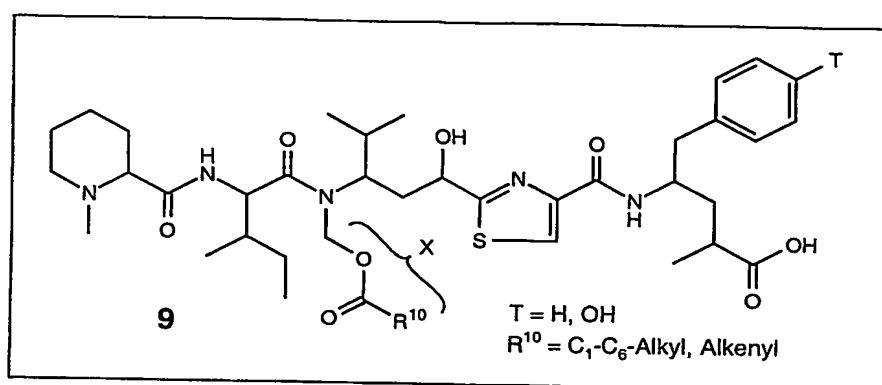


a) $NaCNBH_3$, TFA, MeOH; b) $NaCNBH_3$, Me_3SiCl , CH_3CN

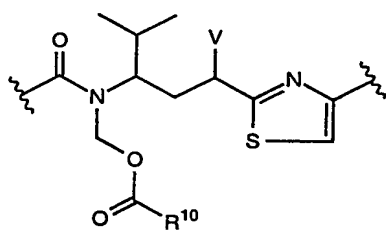
5/9



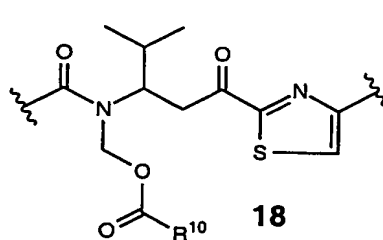
a)



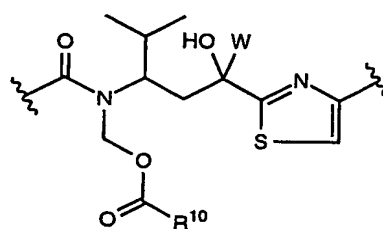
b)



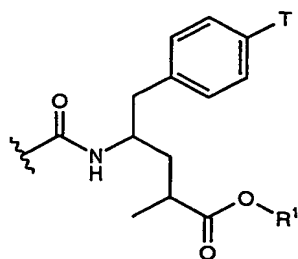
c)



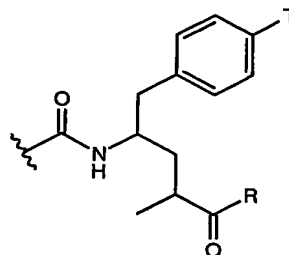
d)



a) R^8COCl, Et_3N , b) $Pd/C, H_2, CH_3COOH$ bzw. $DAST$;
c) $TPAP, NMO$; d) $WMgHal$



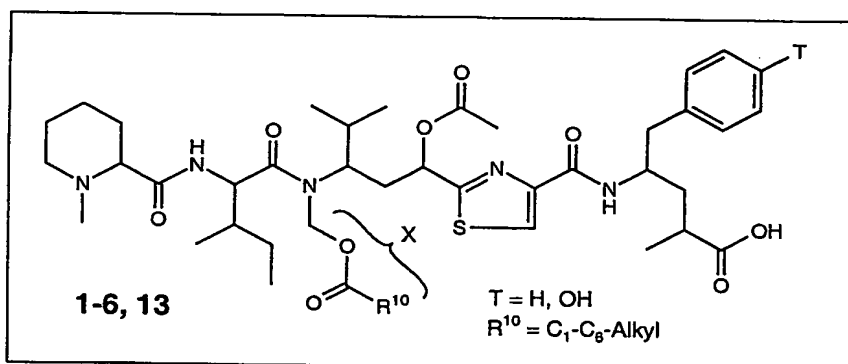
20 $R^1 = C_1-C_4\text{-Alkyl, Alkenyl}$



21 $R = NHR^1, NH-NR^1R^2, NHOR^1, NH(CH_2)_{2-4}NR^1R^2$
 $R^1 = H, C_1-C_6\text{-Alkyl, Aryl}$
 $R^2 = H, C_1-C_6\text{-Alkyl, Aryl}$

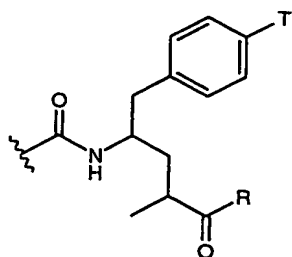
a)

b)

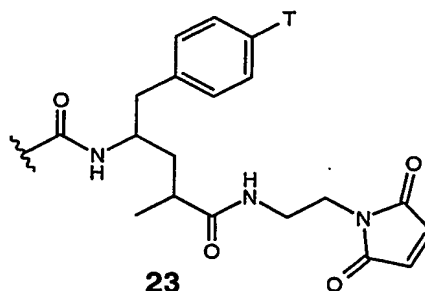


c)

d)



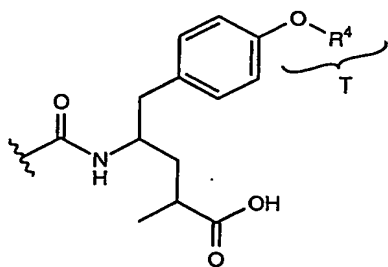
22 $R = C_1-C_4\text{-Alkyl, Alkenyl}$



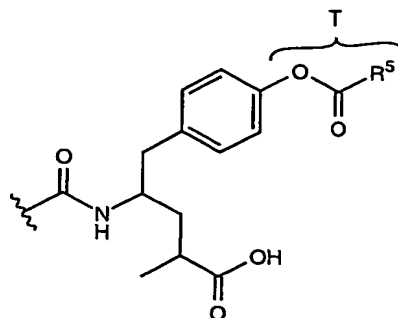
23

a) EDC, R^1OH , DMAP, CH_2Cl_2 ; b) EDC, RH , CH_2Cl_2 oder *i*-Butylchlorformiat, Et_3N , RH , abs. THF
 c) RLi ; d) EDC, 1-(2-Aminoethyl)-pyrrol-2,5-dion, CH_2Cl_2

7/9



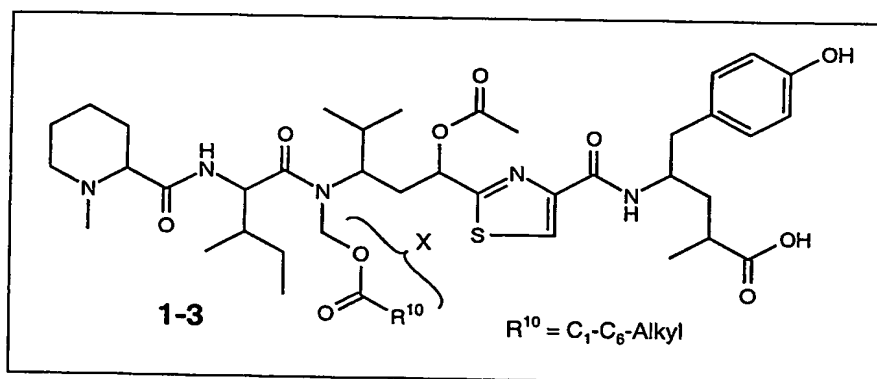
24 $R^4 = P(O)(OR^6)_2, SO_3R^6$
 $R^6 = C_1-C_4\text{-Alkyl}, H, \text{Metallionen}$



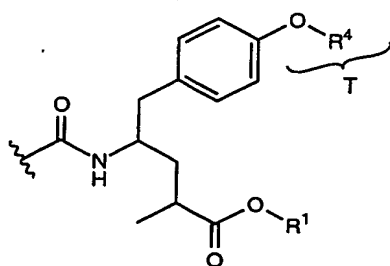
25 $R^5 = C_1-C_4\text{-Alkyl}, \text{Alkenyl}, NR^{12}_2$
 $R^{12} = \text{Alkyl}$

a)

b)

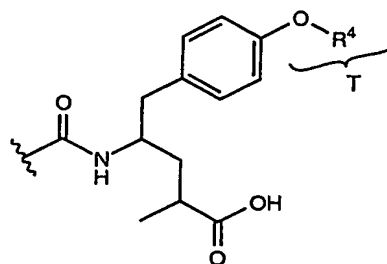


c)



26 $R^1 = R^4 = C_1-C_4\text{-Alkyl}, \text{Alkenyl}$

d)

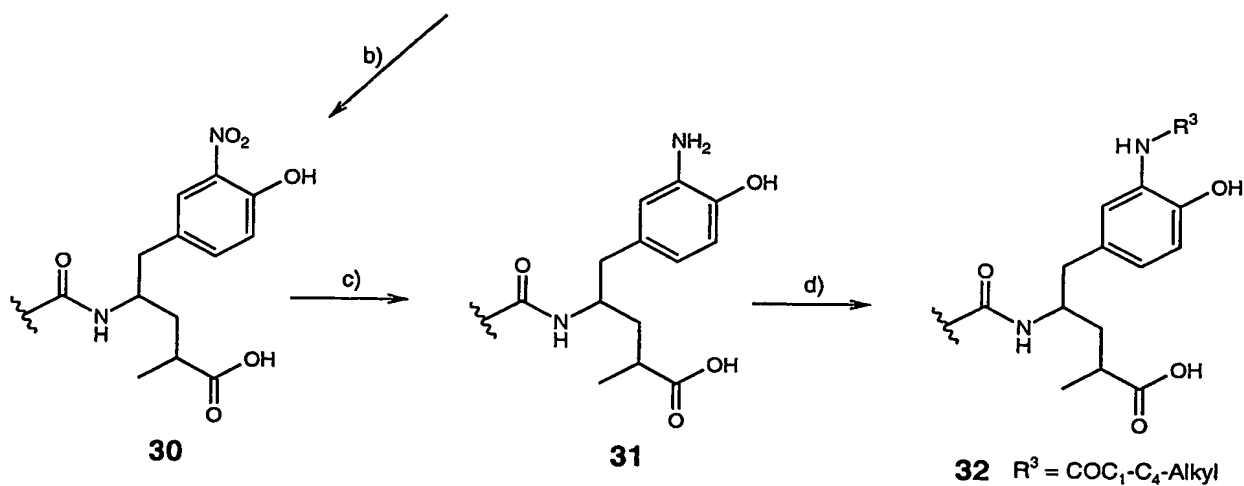
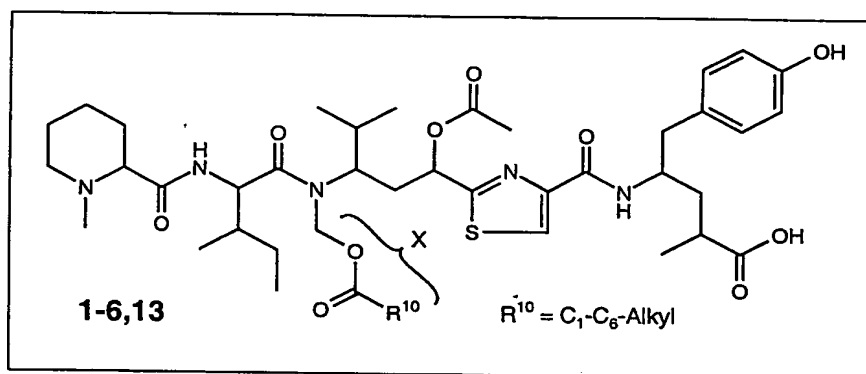
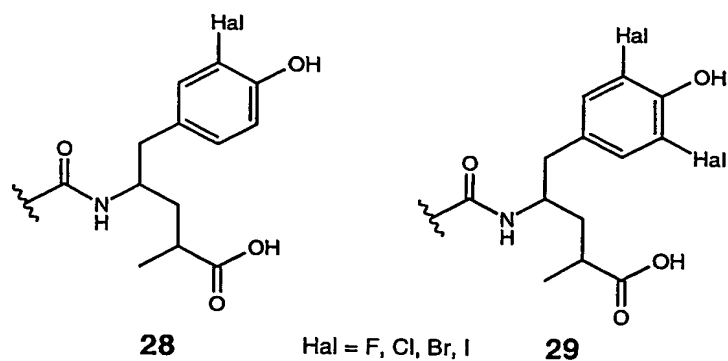


27 $R^4 = C_1-C_4\text{-Alkyl}, \text{Alkenyl}$

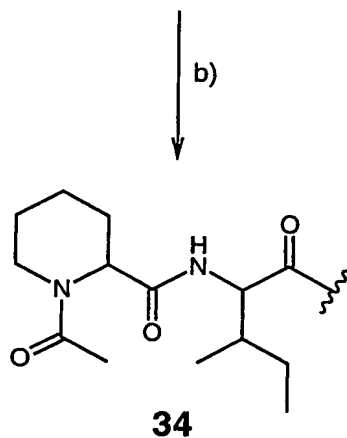
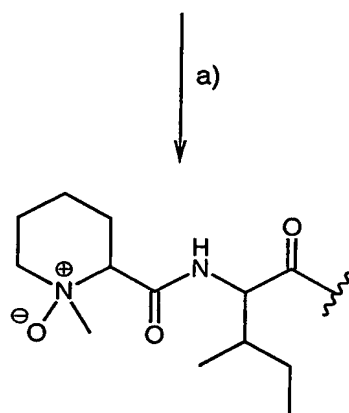
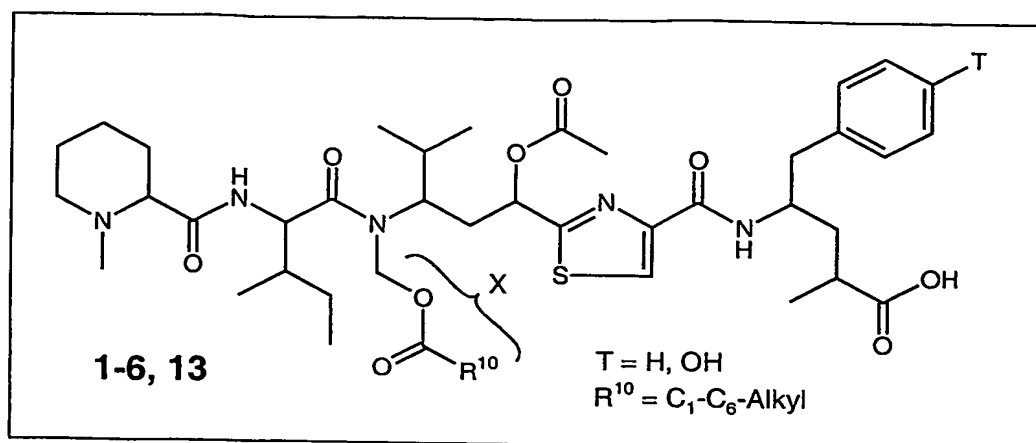
a) $P(O)(OR^6)_2OH, I_2, \text{Pyridin}, CH_2Cl_2$ bzw. Pyridin-SO_3 ; b) $R^5COCl, Et_3N, \text{abs. THF}$;

c) Ag_2O, R^4I, CH_2Cl_2 ; für $R^4 = CH_3: CH_2N_2, MeOH$; d) Schweineleber-Esterase, KH_2PO_4 -Puffer, $36^\circ C$;

ERZATZBLATT (REGEL 26)



a) C_5Cl_5NF -triflat, SO_2Cl_2 , NBS, ICl; b) $NaNO_2$, CH_3COOH , EtOH; c) Pd/C, H_2 , EtOH; d) $(R^3CO)_2O$



a) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 ; b) Ac_2O , $75^\circ C$

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046170 A3(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 5/02,
C07D 207/26, 277/56, 417/12, C07F 7/18, C07C 271/22,
C07D 211/60, A61K 38/08(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOL-
OGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE];
Mascheroder Weg 1, 83124 Braunschweig (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011603

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Oktober 2003 (20.10.2003)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOEFLE, Gerhard
[DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig
(DE). GLASER, Nicole [DE/DE]; Mascheroder Weg
1, 38124 Braunschweig (DE). STEINMETZ, Heinrich
[DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig
(DE). LEIBOLD, Thomas [DE/DE]; Mascheroder Weg
1, 38124 Braunschweig (DE). SASSE, Florenz [DE/DE];
Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

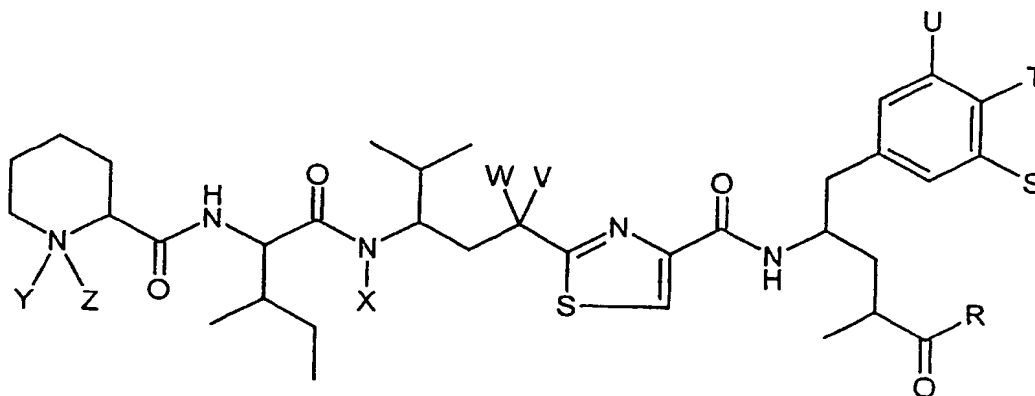
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 54 439.5 21. November 2002 (21.11.2002) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TUBULYSINS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND TUBULYSIN PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: TUBULYSINE, HERSTELLUNGSVERFAHREN UND TUBULYSIN-MITTEL



(57) Abstract: The invention relates to a compound of the following general formula (tubulysin) with the following definitions for R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, S, T, U, V, W, X, Y and Z: R = H, C₁₋₄ alkyl, aryl, OR¹, NR¹R² or NH-(CH₂)₂₋₄; R¹ = H, C₁₋₆ alkyl or aryl; R² = H, C₁₋₆ alkyl or aryl; S = H, Hal, NO₂ or NHR³; U = H, Hal, NO₂ or NHR³; R³ = H, HCO or C₁₋₄ alkyl-CO; T = H or OR⁴; R⁴ = H, C₁₋₄ alkyl, aryl, COR⁵, P(O)(OR⁶)₂ or SO₃R⁶; R⁵ = C₁₋₆ alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl; R⁶ = H, C₁₋₄ alkyl or metal ion; V = H or R⁷ or (if W = O) O; R⁷ = H, C₁₋₄ alkyl or COR⁸; R⁸ = C₁₋₄ alkyl, alkenyl or aryl; W = H or C₁₋₄ alkyl or (if V = O) O; X = H, C₁₋₄ alkyl, alkenyl or CH₂OR⁹; R⁹ = H, C₁₋₄ alkyl, alkenyl, aryl or COR¹⁰; R¹⁰ = C₁₋₆ alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl; Y = (if Z = CH₃ or COR¹¹) a free electron pair or (if Z = CH₃) O; R¹¹ = C₁₋₄ alkyl, CF₃ or aryl and/or Z = (if Y = O or a free electron pair) CH₃ or (if Y = free electron pair) COR¹¹.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (Tubulysin) mit den folgenden Bedeutungen für R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, S, T, U, V, W, X, Y und Z: R = H, C₁₋₄-Alkyl, Aryl, OR¹, NR¹R² oder NH-(CH₂)₂; R¹ = H, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl; R² = H, C₁₋₆-Alkyl oder Aryl; S = H, Hal, NO₂ oder NHR³; U = H, Hal, NO₂ oder NHR³; R³ = H, HCO oder C₁₋₄-Alkyl-CO; T = H oder OR⁴; R⁴ = H, C₁₋₄-Alkyl, Aryl, COR⁵, P(O)(OR⁶)₂ oder SO₃R⁶; R⁵ = C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(74) Anwälte: BOETERS, Hans usw.; Boeters & Lieck, Berateranger 15, 81541 München (DE).

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:

1. Juli 2004

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Aryl oder Heteroaryl R⁶ = H, C₁₋₄-Alkyl oder Metallion V = H oder R⁷ oder (für W = O) O R⁷ = H, C₁₋₄-Alkyl oder COR⁸ R⁸ = C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl oder Aryl W = H oder C₁₋₄-Alkyl oder (für V = O) O X = H, C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl oder CH₂OR⁹ R⁹ = H, C₁₋₄-Alkyl, Alkenyl, Aryl oder COR¹⁰ R¹⁰ = C₁₋₆-Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl Y = (für Z = CH₃ oder COR¹¹) freies Elektronenpaar oder (für Z = CH₃) O R¹¹ = C₁₋₄-Alkyl, CF₃ oder Aryl und/oder Z = (für Y = O oder freies Elektronenpaar) CH₃ oder (für Y = freies Elektronenpaar) COR¹¹.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/EP 03/11603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/02 C07D207/26 C07D277/56 C07D417/12 C07F7/18
C07C271/22 C07D211/60 A61K38/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C07D C07F C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 08 089 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 31 October 2001 (2001-10-31) page 2; claim 1; figure 2 -----	1,2,66, 68-72
X	HAMEL E ET AL: "ANTIMITOTIC PEPTIDES AND DEPSIPEPTIDES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY. ANTI-CANCER AGENTS, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 2, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 19-53, XP009021192 ISSN: 1568-0118 abstract; figure 14 -----	1,2,66, 68-72
X	DE 196 38 870 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 26 March 1998 (1998-03-26) cited in the application the whole document -----	1,2,66, 68-72
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 2004

Date of mailing of the international search report

14 05. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmidt, Harald

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 11603

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SASSE F ET AL: "TUBULYSINS, NEW CYTOSTATIC PEPTIDES FROM MYXOBACTERIA ACTING ON MICROTUBULI PRODUCTION, ISOLATION, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 53, no. 9, September 2000 (2000-09), pages 879-885, XP009014740 ISSN: 0021-8820 cited in the application the whole document -----</p>	1,2,66, 68-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP03/11603

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 2, 66, 68-72 (alle teilweise)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1, 2 and 66, 68-72 (all in part)

compounds of types 1 to 6 (formula II) and a therapeutic agent containing them.

1.1 Claims 1, 2, 66, 68-72 (all in part)

compounds of type 1 and a therapeutic agent containing them.

1.2 Claims 1, 2, 66, 68-72 (all in part)

compounds of type 2 and a therapeutic agent containing them.

1.3 Claims 1, 2, 66, 68-72 (all in part)

compounds of type 3 and a therapeutic agent containing them.

1.4 Claims 1, 2, 66, 68-72 (all in part)

compounds of type 4 and a therapeutic agent containing them.

1.5 Claims 1, 2, 66, 68-72 (all in part)

compounds of type 5 and a therapeutic agent containing them.

1.6 Claims 1, 2, 66, 68-72 (all in part)

compounds of type 6 and a therapeutic agent containing them.

2. Claims 3-10, 13-65 (in full) and 1, 2 66, 68-72 (in part)

compounds of types 7 to 10 and 12 to 34 (formula I), method of preparing them and a therapeutic agent containing them.

3. Claims 11, 12 (in full) and 67 (in part)

compounds of type 11 (formula III), method of preparing them and a therapeutic agent containing them.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/EP 03/11603

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10008089	A	31-10-2001	DE 10008089 A1	31-10-2001
DE 19638870	A	26-03-1998	DE 19638870 A1	26-03-1998
			AU 4555097 A	17-04-1998
			WO 9813375 A1	02-04-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 11603

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/02 C07D207/26 C07D277/56 C07D417/12 C07F7/18
C07C271/22 C07D211/60 A61K38/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C07D C07F C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 08 089 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 31. Oktober 2001 (2001-10-31) Seite 2; Anspruch 1; Abbildung 2 -----	1,2,66, 68-72
X	HAMEL E ET AL: "ANTIMITOTIC PEPTIDES AND DEPSIPEPTIDES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY. ANTI-CANCER AGENTS, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, Bd. 2, Nr. 1, Januar 2002 (2002-01), Seiten 19-53, XP009021192 ISSN: 1568-0118 Zusammenfassung; Abbildung 14 -----	1,2,66, 68-72
X	DE 196 38 870 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 26. März 1998 (1998-03-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1,2,66, 68-72
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14. 05. 2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmidt, Harald

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentsymbol

PCT/EP 03/11603

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SASSE F ET AL: "TUBULYSINS, NEW CYTOSTATIC PEPTIDES FROM MYXOBACTERIA ACTING ON MICROTUBULI PRODUCTION, ISOLATION, PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 53, Nr. 9, September 2000 (2000-09), Seiten 879-885, XP009014740 ISSN: 0021-8820 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	<p>1,2,66, 68-72</p>

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1, 2, 66, 68-72 (alle teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2 und 66,68-72 (alle teilweise)

Verbindungen des Typs 1 bis 6 (Formel II) und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

1.1. Ansprüche: 1,2,66,68-72 (alle teilweise)

Verbindungen des Typs 1 und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

1.2. Ansprüche: 1,2,66,68-72 (alle teilweise)

Verbindungen des Typs 2 und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

1.3. Ansprüche: 1,2,66,68-72 (alle teilweise)

Verbindungen des Typs 3 und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

1.4. Ansprüche: 1,2,66,68-72

Verbindungen des Typs 4 und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

1.5. Ansprüche: 1,2,66,68-72

Verbindungen des Typs 5 und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

1.6. Ansprüche: 1,2,66,68-72 (alle teilweise)

Verbindungen des Typs 6 und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

2. Ansprüche: 3-10,13-65 (vollständig) und 1,2,66,68-72 (teilweise)

Verbindungen des Typs 7 bis 10 und 12 bis 34 (Formel I), Verfahren ihrer Herstellung und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

3. Ansprüche: 11,12 (vollständig) und 67 (teilweise)

Verbindungen des Typs 11 (Formel III), Verfahren ihrer Herstellung und ein sie enthaltendes therapeutisches Mittel

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zu Patentfamilie gehören

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 11603

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10008089	A	31-10-2001	DE	10008089 A1	31-10-2001

DE 19638870	A	26-03-1998	DE	19638870 A1	26-03-1998
			AU	4555097 A	17-04-1998
			WO	9813375 A1	02-04-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.